

150
ÜBER VISKOSITÄTSVERÄNDERUNGEN UNTER

ARWIN - BEHANDLUNG BEI

OBLITERIERENDEN ANGIOPATHIEN

RAINER EBNER

—
1975



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Aus der Medizinischen Poliklinik der Universität München

Direktor: Prof. Dr. N. Zöllner

Über Viskositätsveränderungen unter Arwin-Behandlung

bei obliterierenden Angiopathien

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
an der Ludwig Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Rainer Ebner

aus Nürnberg

München 1975



Berichterstatter: Prof. Dr. H. Hess

Mitberichterstatter: Prof. Dr. N. Zöllner

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 5. August 1975

Herrn Prof. Dr. H. Hess gilt mein Dank für die Überlassung des Themas der Doktorarbeit. Herzlich danke ich auch Frau Dr. Keil-Kuri für wertvolle Anregungen und Ratschläge sowie Frau Wimmer und Fräulein Queissner für ihre freundliche Hilfe bei der Durchführung der Messungen.

INHALTSVERZEICHNIS

	<u>Seite</u>
1. EINLEITUNG	1
1.1. Arwin	1
1.2. Die Bedeutung der Blutviskosität für angiologische Erkrankungen	4
1.2.1. Physikalische Grundlagen	5
1.2.2. Viskosität des Blutes	6
1.3. Bisherige Untersuchungen mit Viskosi- tätsmessung bei Arwin-Gabe	8
1.4. Aufgabenstellung	9
2. METHODIK	9
2.1. Infusionstechnik, Dosierung	9
2.2. Viskositätsmessung	10
2.3. Andere untersuchte Parameter	11
2.3.1. Fibrinogenkonzentration im Plasma	11
2.3.2. Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit	12
2.3.3. Hämatokrit-Wert	12
3. PATIENTENGUT	13
3.1. Allgemeines; Erkrankungen; Risikofaktoren	13
3.1.1. Diagnose Endangitis obliterans	13
3.1.2. Diagnose "obliterierende Angiopathie"	14
3.2. Medikamentöse und operative Verbehandlung	15
3.3. Indikationen und Kontraindikationen	15
3.4. Kasuistik	16
3.4.1. Vorbemerkungen	16
3.4.2. Fälle 1 bis 14	17

4. ERGEBNISSE	35
4.1. Klinischer Erfolg	35
4.1.1. Klinischer Erfolg in Abhängigkeit von der Diagnose	36
4.1.2. Klinischer Erfolg in Abhängigkeit von den bestehenden FONTAINE-Stadien	36
4.2. Fibrinogenkonzentration im Plasma; Hämatokrit-Wert	37
4.2.1. Fibrinogenkonzentration im Plasma	37
4.2.2. Hämatokrit-Wert	38
4.3. Veränderungen der Blutviskosität	38
4.3.1. Ausgangswerte der Blutviskosität	38
4.3.2. Veränderungen der Blutviskosität unter der Behandlung	39
5. DISKUSSION	40
5.1. Hypofibrinogenämie; Hämatokrit-Wert	40
5.2. Vergleich der Senkung der Blutviskosität mit dem klinischen Behandlungserfolg	41
5.3. Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren	42
6. ZUSAMMENFASSUNG	44
7. LITERATURVERZEICHNIS	46
ANHANG	
A) Tabellen	
B) Abbildungen	

1. EINLEITUNG

1.1. Arwin

Anfang der 60er Jahre bemerkten REID und Mitarbeiter bei Patienten, die durch den Biß der Malayischen Grubenotter (*Agkistrodon Rhodostoma*) eine allgemeine Vergiftung erlitten hatten, vollständig gerinnungsunfähiges Blut. Es traten aber gleichzeitig keine beziehungsweise nur geringfügige Spontanblutungen auf. Neurotoxische, hämolytische oder leberschädigende Wirkungen wurden nicht beobachtet (41, 42, 44, 45).

Erste in-vitro-Untersuchungen des Giftes der Malayischen Grubenotter zeigten, daß es die Gerinnung des Blutes fördert, indem in seiner Anwesenheit vermehrt Fibrinogen in Fibrin umgewandelt wird (6, 7, 37, 43, 44, 45). In-vivo-Untersuchungen ergaben aber, daß nur hohe Dosen rasch intravenös verabreicht zu intravaskulären Gerinnseln führen, daß hingegen bei langsamer und einschleichender Gabe des Giftes Gift-Fibrinogen-Komplexe (Mikrogerinnsel) entstehen, die sich unmerklich im Kreislauf verteilen (6, 8, 33, 35, 38).

Die gerinnungsfördernde und zugleich defibrinierende Fraktion des Giftes wurde isoliert und in mehreren Stufen gereinigt, so daß sie hochspezifisch auf dem Fibrinogen-Fibrin-Niveau wirksam ist (22, 44). Sie hat ein Moleku-

largewicht von 30 000. Es wurde ihr der Name Arwin (englisch Arvin) gegeben. Auf Biochemie, Pharmakologie und Toxikologie kann hier nicht näher eingegangen werden (1, 24, 26, 29, 39).

Den Vorstellungen über den möglichen Wirkungsmechanismus von Arwin bei der Behandlung thrombotischer Erkrankungen lag zu Anfang der Erforschung folgender Gedankengang zugrunde (45): Das Substrat für die Ausweitung eines Thrombus oder für die erneute Thrombusbildung ist das Fibrinogen. Die kontrollierte und steuerbare Entfernung des Fibrinogen ohne nachteilige Beeinflussung anderer Körperfunktionen (z.B. der anderen Gerinnungsfaktoren oder der Thrombozyten) kann die Therapiemöglichkeiten bei obliterierenden Erkrankungen somit einen wesentlichen Schritt voranbringen.

Die Injektion von Thrombin in den Kreislauf würde eine Defibrinierung, aber auch eine erhebliche Störung der Hämostase, den Verbrauch anderer Gerinnungsfaktoren und eine Thrombozytopenie bewirken (22, 40). Verschiedene Schlangengifte rufen eine gesteigerte Thrombinerzeugung hervor und führen so zu den oben genannten Wirkungen (11).

Arwin dagegen wirkt hochspezifisch auf das Fibrinogen und verursacht bei entsprechender Dosierung keine Hämostasestörungen. Dies konnte von verschiedenen Autoren

durch tierexperimentelle, klinische und klinisch-chemische Untersuchungen nachgewiesen werden (4, 9, 11, 12, 22, 30, 45, 49). Durch langsame intravenöse Infusion der Giftfraktion entstehen bei Tier und Mensch Fibrin-Mikrogerinnsel. Diese werden aus dem Kreislauf wahrscheinlich durch intravaskuläre Fibrinolyse (32) und Phagozytose (2, 23, 39) rasch entfernt (1, 35). Der Plasma-Fibrinogenspiegel sinkt auf Werte zwischen 0 und 50 mg/100ml. Diese Hypofibrinogenämie kann durch wiederholte Injektionen in Abständen von zwölf Stunden über mindestens drei Wochen erhalten werden (45). Nach Absetzen der Therapie kehren die Plasma-Fibrinogen-Werte innerhalb weniger Tage zur Norm zurück, ohne daß es zu einer reaktiv gesteigerten Gerinnungsneigung bzw. Gerinnungsfähigkeit des Blutes kommt.

Zwei weitere Befunde fallen bei der Anwendung von Arwin auf. Zum einen wird die Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit (BSG) auf Werte nahe Null in der ersten und zweiten Stunde vermindert; die BSG kann also nicht mehr als Index für die Besserung bzw. Verschlechterung einer Erkrankung gelten. Zum anderen fällt eine deutliche Herabsetzung der Blutviskosität auf.

1.2. Die Bedeutung der Blutviskosität für angio- logische Erkrankungen

Der Befund "Senkung der Blutviskosität" hat für die Zirkulation, besonders aber für die Mikrozirkulation bei obliterierenden Angiopathien erhebliche Bedeutung. HESS entwickelte 1970 die Theorie, daß die "Regulation der Durchblutung ... durch eine 'konzertierte Aktion' von Änderungen des Gefäßmuskeltonus (und damit des Gefäßlumens eines Gefäßabschnittes) und lokalen Änderungen der Viskosität des Blutes" erfolgt (28). Er begründete diese Theorie mit mehreren Untersuchungen zur Bedeutung der Viskosität und mit Überlegungen über die Zusammenhänge zwischen Gefäßdurchmesser und Viskosität (HAGEN-POISEUILLESches Gesetz, siehe unten). Weiter leitete er die Theorie einer einheitlichen Pathogenese aller zu segmentalen Stenosen und Obliterationen führenden Angiopathien aus der "Vorstellung der peripheren Kreislaufregulation als einer Kooperation von Gefäßwand und Blutviskosität via latente Gerinnungs- und Lysevorgänge und lokale reversible Veränderungen der Thrombozyteneigenschaften" ab.

Aufgrund teilweise ähnlicher Überlegungen entwickelte EHRLY 1973 "ein neues Prinzip zur medikamentösen Therapie peripherer arterieller Durchblutungsstörungen", das

die bisher rein vasodilatierende und damit insuffiziente medikamentöse Therapie ersetzen kann (21). Dieses neue Prinzip zeigt gleichzeitig die über die Anfangsüberlegungen zum Wirkungsmechanismus einer Arwin-Behandlung hinausgehenden Möglichkeiten dieses Medikamentes auf. Die physikalischen und physiologischen Grundlagen sollen hier kurz dargestellt werden (13, 19, 20, 21, 28, 50).

1.2.1.

Für ideale Flüssigkeiten, die durch Röhren strömen, gilt das HAGEN-POISEUILLEsche Gesetz:

$$\frac{V}{t} = \frac{r^4 \cdot \Delta p \cdot \pi}{l \cdot 8 \cdot \eta}$$

Dabei bedeuten: $\frac{V}{t}$ = Stromzeitvolumen
 r = Radius der Röhre
 Δp = Druckgradient über die Länge der Röhre
 l = Länge der Röhre
 η = Viskosität der Flüssigkeit
 π und 8 = Konstanten.

Daraus folgt, daß eine Verminderung der Blutviskosität eine entsprechende Vergrößerung des Stromzeitvolumens

hervorrufen, solange der Blutdruck weder im arteriellen Kreislauf noch lokal absinkt, und unter der Annahme, Blut sei eine ideale Flüssigkeit.

1.2.2.

Blut ist aber keine im physikalischen Sinn ideale (Newtonsche), sondern eine "plastische" Flüssigkeit (50). Im Folgenden müssen deshalb die Faktoren genannt werden, die die Blutviskosität unter den jeweiligen Bedingungen beeinflussen.

Zu nennen sind hier

A) hämodynamische Faktoren und anatomische Gegebenheiten der Gefäße. Der wichtigste Faktor ist dabei die Höhe der Fließgeschwindigkeit und damit der Scherkräfte. Blut hat thixotrope Eigenschaften, d.h. bei niedrigeren Scherkräften (entspricht niedrigeren Fließgeschwindigkeiten) steigt die Viskosität exponentiell an und umgekehrt.

und

B) bluteigene Faktoren, d.h. die Blutzusammensetzung:

- a) Hämatokrit-Wert bzw. Erythrozytenzahl/mm³ Blut;
- b) Plasmaviskosität (sie ist mit der Fibrinogenkonzentration im Plasma korreliert);
- c) das Ausmaß der Erythrozytenaggregation (es wird von der Fibrinogenkonzentration bestimmt);
- d) die Flexibilität der Einzelerythrozyten (Sol-Gel-Trans-

formation im Inneren der Erythrozyten);

e) die reversible Variation der Klebrigkeit der Thrombozyten bzw. der von ihnen entfalteten Aktivitäten.

Arwin beeinflußt von diesen Faktoren vor allem die Blut- und Plasmaviskosität, sowie das Ausmaß der Erythrozytenaggregation (im Sinne einer Hemmung), beides über eine Senkung der Fibrinogenkonzentration im Plasma (14, 25, 50). Eine geringgradige Senkung des Hämatokrit-Wertes unter der Behandlung mit Arwin kann auch auf häufige Blutentnahmen zurückgeführt werden und ist nicht konstant zu beobachten.

Alle genannten Faktoren führen zu einer Herabsetzung der Strukturviskosität. Bei obliterierenden Angiopathien durchströmt das Blut die Engstelle mit relativ hoher Geschwindigkeit, also unter dem Einfluß hoher Scherkräfte, befindet sich danach aber in einem verhältnismäßig weitlumigen Gefäßgebiet, in dem die Druckminderung und die daraus folgende Verminderung der Strömungsgeschwindigkeit die Scherkräfte stark absinken läßt. Diese Stase- bzw. Prästasebedingungen der Zirkulation können ihre gefährlichen Auswirkungen auf die periphere Durchblutung verlieren, wenn die Strukturviskosität des Blutes vermindert wird (21, 28).

Die Blutviskosität ist für die Beurteilung dieser Faktoren und der Mikrozirkulation im Ganzen ein Maßstab,

der die therapeutische Wirksamkeit von Arwin objektivieren kann.

1.3. Bisherige Untersuchungen mit Viskositätsmessung bei Arwin-Gabe

Nach den ersten Untersuchungen über die gereinigte Fraktion des Giftes der Malayischen Grubenotter wurde mit der größer angelegten klinischen Erprobung der Therapie mit Arwin bei verschiedenen, vor allem thrombotischen Erkrankungen begonnen. Die dabei gewonnenen Erfahrungen waren ausnahmslos gut; verschiedene Autoren berichteten darüber (3, 5, 15, 16, 17, 31, 48).

Mit den hämorheologischen Folgen einer Defibrinierung z.B. durch Arwin haben sich vor allem EHRINGER und Mitarbeiter sowie EHRLY und Mitarbeiter beschäftigt (15, 18, 19, 21, 34). Beide konnten eine Verminderung der Gesamtblut- und der Plasnaviskosität nach Arwin-Gabe nachweisen und führten dies auf die Verminderung der Fibrinogenkonzentration bis zu nicht mehr meßbaren Werten zurück. EHRLY entwickelte das oben angegebene neue Prinzip; er stellte dabei dar, durch welche Faktoren die Viskosität des Blutes bestimmt wird und welche therapeutischen Beeinflussungswege zur Senkung der Blutviskosität theoretisch existieren müßten. Arwin erwies sich als ein guter Weg, da es mehrere Faktoren gleichzeitig ganz we-

sentlich beeinflußt.

1.4. Aufgabenstellung

In der vorliegenden Arbeit sollen die Veränderungen der Viskosität des Blutes bei Patienten mit arteriellen Verschußkrankheiten untersucht werden, die in der Medizinischen Poliklinik der Universität München mit Arwin behandelt wurden.

2. METHODIK

2.1. Infusionstechnik, Dosierung

Arwin wurde allen Patienten intravenös in oberflächliche Venen des Unterarms verabreicht. Im Normalfall wurden Einmalkanülen Nr. 12 oder 18 verwendet.

(Die intramuskuläre oder subkutane Applikation erschien zum Zeitpunkt des Untersuchungsbeginns nicht opportun wegen der bei Tierexperimenten beobachteten wesentlich verstärkten Gefahr einer Abwehrreaktion des Körpers bei intramuskulärer Gabe des Medikamentes (36, 47). Inzwischen konnten allerdings verschiedene Autoren zeigen, daß die subkutane Applikation wider Erwarten die therapeutische Anwendbarkeit von Arwin verbessert, ohne daß gesteigerte Abwehrreaktionen auftreten.)

Die Initialdosis von zwei Ampullen (je etwa 1ml) gleich zweimal 70 Einheiten Arwin in ca. 45 ml 5%iger Laevulose wurde mit dem Perfusor über sechs Stunden infundiert. Alle weiteren Arwin-Gaben wurden in gleicher Dosierung über einen 30 Minuten laufenden Tropf gegeben. Die Abstände zwischen den Infusionen betrugen zwölf Stunden (3, 5, 16, 17, 18, 31, 46, 48).

2.2. Viskositätsmessung

Die Blutviskosität wurde direkt am Krankenbett bestimmt; eine Messung wurde vor Behandlungsbeginn durchgeführt, je eine an jedem Behandlungstag unmittelbar vor der morgendlichen Infusion bis zum achten Tag nach Behandlungsbeginn, unabhängig davon, ob die Behandlung weitergeführt wurde oder nicht.

Zur Messung diente ein BROOKFIELD-WELLS-Mikroviskosimeter (cone-plate-viscometer), dessen Umdrehungsgeschwindigkeit auf 60 Umdrehungen pro Minute eingestellt worden war. Diese Geschwindigkeit schafft Verhältnisse, die weitgehend denen in der Kreislaufperipherie entsprechen. Das Heizsystem wurde auf die konstante Temperatur von 37° C eingestellt (50).

Zur Messung wurde Blut aus der Vena cubitalis, seltener aus einer Vene des Unterarms oder des Handrückens entnommen. Da das Blut an Ort und Stelle verwendet wurde,

konnte bei etwas Geschicklichkeit auf Heparinisierung oder Dekalzifizierung verzichtet werden; die Meßwerte blieben so unverfälscht.

2.3. Andere untersuchte Parameter

Zu den Zeiten der Viskositätsmessungen wurde auch Blut für die Bestimmung des Fibrinogen und anderer Werte sowie der Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit abgenommen.

2.3.1. Fibrinogenkonzentration im Plasma

Obwohl verschiedene quantitative Methoden zur Bestimmung der Fibrinogenkonzentration vorliegen (Hitzekoagulation, Stickstoffbestimmung u.a.), wurde die halbquantitative Methode nach CLAUSS (10), modifiziert nach HAUPT und Mitarbeitern (27), die "Fibrinogenzeit", gewählt. Mit ihr lassen sich noch sehr geringe Mengen Fibrinogen ohne übermäßigen Aufwand nachweisen. Die Normalwerte im Plasma betragen nach dieser Methode 200 bis 400 mg/100ml.

Das Prinzip der Bestimmung beruht darauf, daß das zu untersuchende Plasma mit einer verhältnismäßig großen Menge Thrombin zur Gerinnung gebracht wird. Die Gerinnungszeit hängt dabei in erster Linie vom Fibrinogengehalt der Probe ab.

Ausführung der Methode: Citrat-Blut wird zentrifugiert, das Plasma abpipettiert. Das Plasma wird 1:10 mit Diäthyl-

barbitursäurelösung (Puffer) pH 6,7 verdünnt; von der Verdünnung werden 0,2 ml bei 37° C (Wasserbad) einer Test-Thrombinlösung (12 Einheiten Thrombin) zugesetzt. Die Gerinnungszeit, d.h. die Zeit, nach der beim ständigen Durchziehen eines feuersterilisierten Hakens der erste stabile Fibrinfaden erscheint, wird registriert. Aus geeichten Tabellen kann die der Zeit entsprechende Fibrinogenkonzentration abgelesen werden. Für sehr geringe Konzentrationen kann das Plasma auch unverdünnt verwendet werden; die erhaltenen Tabellenwerte sind dann durch zehn zu teilen. Die untere Nachweisgrenze liegt bei Fibrinogenkonzentrationen von etwa 10 mg/100ml.

2.3.2. Blutkörperchen-Senkungsgeschwindigkeit

Es wurde die Methode nach WESTERGREN verwendet.

2.3.3. Hämatokrit-Wert

Es wurde das Verfahren nach STRUMIA u.a. verwendet.

3. PATIENTENGUT

3.1. Allgemeines; Erkrankungen; Risikofaktoren

Bei 14 Patienten, die eine Behandlung mit dem Pharmakon Arwin erhielten, wurden Untersuchungen der Blutviskosität und anderer interessierender Parameter durchgeführt. Das Alter der Patienten betrug 21 bis 62, im Durchschnitt 44,1 Jahre. Anamnestisch ließen sich die Erkrankungen einen Monat bis 30 Jahre zurückverfolgen. Bei neun Patienten befand sich die Krankheit im Stadium III der Einteilung nach FONTAINE, bei fünf Patienten im Stadium IV. Nach der Diagnosestellung ließen sich zwei große Gruppen unterscheiden, eine mit der Diagnose Endangitis obliterans, die andere mit der Diagnose "obliterierende Angiopathie".

3.1.1. Diagnose Endangitis obliterans

Die Diagnose Endangitis obliterans wurde bei sieben Patienten gestellt; sie waren 24 bis 59 Jahre alt, ihr Durchschnittsalter betrug 41,1 Jahre.

Fünf dieser Patienten klagten über Beschwerden alleine an den oberen Extremitäten, einer über solche der oberen und der unteren Extremitäten, einer nur über solche der unteren Extremitäten. Die ersten Beschwerden lagen einen Monat bis eineinhalb Jahre zurück. Es fand sich fünfmal ein Stadium III, zweimal ein Stadium IV nach FONTAINE.

Sechs der sieben Patienten waren Raucher mit bis zu 30 Zigaretten täglich. Bei allen Patienten mit der Diagnose Endangitis obliterans lag der Hämatokrit-Wert über 46 %, davon bei vier Patienten deutlich über 50 %. Eine Hämoglobinkonzentration von 18,1 g% wurde bei einem Patienten gefunden, eine Cholesterinkonzentration i.S. von 280 mg% bei einem anderen (40jährigen).

3.1.2. Diagnose "obliterierende Angiopathie"

Die unscharfe Diagnose "obliterierende Angiopathie" mußte bei sieben Patienten gestellt werden, bei denen sich die Erkrankung nicht genauer abgrenzen ließ. Diese Patienten waren 21 bis 62 Jahre alt, im Durchschnitt 47,1 Jahre.

Alle sieben Patienten klagten über Beschwerden von seiten der unteren Extremitäten. Die ersten Beschwerden lagen einen Monat bis 30 Jahre zurück.

Ein Stadium III nach FONTAINE kam bei vier Patienten vor, ein Stadium IV bei drei. Fünf der sieben Patienten waren Raucher mit einem Konsum von bis zu 40 Zigaretten täglich. Der Hämatokrit-Wert lag bei vier der Kranken über 50 %. Einmal wurde eine geringgradige Hyperurikämie festgestellt. Bei einem 43jährigen Patienten wurde eine Cholesterinkonzentration i.S. von 335 mg% gefunden; bei einer 21jährigen betrug diese 220 mg%, die Triglyceridkonzentration 240 mg%.

3.2. Medikamentöse und operative Vorbehandlung

Bei acht der 14 Patienten wurde schon einmal ein Behandlungsversuch unternommen. Bis auf Fall 1, in dem zwei Jahre vorher Butazolidin, Tantum und Tanderil eingesetzt und vor einem halben Jahr eine Sympathektomie mit kurzfristigem Erfolg durchgeführt worden war, blieben alle Versuche erfolglos, d.h. keiner führte zu einer wesentlichen subjektiven bzw. objektiven Besserung der Durchblutungssituation.

In drei Fällen war eine Thrombolysetherapie vorausgegangen (Streptokinase, anschließend Übergang auf Antikoagulantien), in einem Fall eine sechstägige Heparintherapie. In einem weiteren Fall war der Arwinbehandlung ein Aderlaß von 250 ml Blut vorausgegangen. Fall 11 ist sicher als Sonderfall zu bezeichnen; der Patient hatte seit Jahren regelmäßig Marcumar bekommen, vor zwei Jahren und vor drei Jahren waren Gefäßplastiken angelegt worden, schließlich waren auch Fludilat und Trental erfolglos.

3.3. Indikationen und Kontraindikationen

Dieses Versagen anderer Behandlungsmöglichkeiten war zum Zeitpunkt der Untersuchung eine der wesentlichen Indikationen für den Einsatz von Arwin. Daneben bestanden in jedem Fall Indikationen, die aus dem oben Gesagten hervor-

gehen: das Prinzip, eine Verbesserung der Mikrozirkulation mit einer Senkung der Blutviskosität zu erreichen, und das Prinzip, das "Pulverfaß Fibrinogen" zu beseitigen, um die Obliteration weiterer Gefäßgebiete zu verhindern.

Kontraindikationen wie manifeste Leberkrankheiten, bestimmte Nierenkrankheiten, Krankheiten mit Blutungsneigung, Gerinnungsdefekte, maligner Hypertonus und andere Kreislaufkrankheiten, Operationen, die weniger als zwei Tage zurückliegen, und anderes bestanden bei keinem der 14 untersuchten Patienten.

3.4. Kasuistik

3.4.1. Vorbemerkungen

Jeder Fall ist mit Diagnose, Anamnese, klinischem Befund, Therapie und Erfolgsbeurteilung kurz beschrieben. Daneben sind in den Abbildungen (siehe Anhang) die Verlaufskurven der Blutviskosität, der Fibrinogenkonzentration im Plasma und des Hämatokrit-Wertes dargestellt. Die Fälle wurden in der zeitlichen Reihenfolge numeriert, in der die Patienten der Poliklinik mit Arwin behandelt wurden.

3.4.2. Fälle 1 bis 14

Fall 1 K.K. - 21 Jahre - weiblich

Diagnose: Livedo racemosa, trophische Ulzerationen,
obliterierende Angiopathie im Stadium IV nach FONTAINE.

Anamnese: Beruf: Stationshilfe. Nikotin: Nichtraucherin.

Die Patientin litt seit drei Jahren an Durchblutungsstörungen im Endstrombahnbereich mit trophischen Ulzerationen in beiden Knöchelregionen. Bei einem ersten Klinikaufenthalt vor zwei Jahren waren Butazolidin, Tantum und Tanderil erfolgreich. Eine damals durchgeführte Angiographie erbrachte für den linken Fuß den Befund: Veränderungen im Bereich der Gefäßversorgung der Weichteile des Mittelfußes, Verdacht auf angiitischen Prozeß, fragliche kleinste arteriovenöse Kurzschlüsse. Vor einem halben Jahr brachte eine Sympathektomie völlige Abheilung und Beschwerdefreiheit für vier Monate. Vor sechs Wochen traten erneut Ulzerationen an den Knöcheln beider Beine, Schmerzen, Hautjucken v.a. nachts auf. Bei Kälte erschienen am ganzen Körper, v.a. an Bauch und Oberschenkeln marmorartige livide Schollenfigurzeichnungen.

Klinischer Befund: 166 cm, 64 kg, RR beidseits 120/75 mmHg, Herzfrequenz 72/min.

Die Haut war gut durchblutet, es zeigten sich die marmorartigen lividen Schollenfigurzeichnungen, die nicht

erhaben und nicht schmerzhaft waren, besonders an Bauch und Oberschenkeln. Die Füße waren warm. An beiden Beinen fanden sich im Knöchelbereich Ulzera. Ödeme oder Varizen waren nicht zu entdecken.

Pulsstatus: A. dorsalis pedis bds. nur schwach, sonst alle Pulse gut tastbar.

Auffällige Laborwerte: Cholesterinkonzentration im Serum 220 mg%, Triglyceridkonz. i.S. 240 mg%.

Therapie: 20 Tage Arwin.

Erfolg: Unter der Arwintherapie kam es zur vollständigen Abheilung der Ulzerationen und zum Abklingen der Schollenfigurzeichnungen.

Fall 2 H.L. - 43 Jahre - männlich

Diagnose: Obliterierende Angiopathie, Stadium IV nach FONTAINE (n.F.).

Anamnese: Beruf: Schlosser. Nikotin: 10 Zigaretten/Tag.

Der Patient spürte seit zwei Monaten ständig Prickeln in der rechten Großzehe, besonders stark beim Hochlegen des Beines und nachts. Der rechte Knöchelbereich war damals geschwollen, leicht gerötet und schmerzhaft. Typische Claudicatio-intermittens-Beschwerden gab er nicht an. Er nahm seitdem Fludilat-Dragees.

Klinischer Befund: 166 cm, 68 kg, RR bds. 110/80 mmHg, Herzfrequenz 82/min.

Es zeigte sich eine feucht-ulzeröse juckende Nekrose an der rechten Großzehenkuppe.

- Pulsstatus: A. tibialis post. links und Aa. dorsales pedis rechts und links waren nicht tastbar.
- Femoralisangiographie: Der Verlauf der A. femoralis superfic. und der A. poplitea bis zur Teilung war unauffällig, es fanden sich Veränderungen ganz peripher im Sinne einer Durchblutungsstörung der Endstrombahn.
- Mechanisches Oszillogramm von Armen und Händen: Bereits am Oberarm waren als Hinweis auf eine stenosierende Angiopathie abgerundete Spitzen bei niedriger Kompression an beiden Armen (rechts mehr als links) zu finden, während weiter distal am Handgelenk die Stenosierungen links ausgeprägter als rechts erschienen.
- Elektronisches Oszillogramm von den Fingern: An sämtlichen Fingern ausgeprägte Zeichen der Minderdurchblutung, integrierte Kurvenform und sehr geringe Amplitude. Am 2., 3. und 5. Finger links Digitalarterienverschluß möglich.
- Wundabstrich: Keime der E.coli-Gruppe, Keime der Klebsiella-Enterobacter-Gruppe.
- Auffällige Laborwerte: Erythrozytenzahl $6,0 \text{ Mill./mm}^3$, Hämatokrit-Wert 53 %, Cholesterinkonz. i.S. 335 mg%, Triglyceridkonz. i.S. 340 mg%.

Therapie: 10 Tage Arwin.

Erfolg: Nach der Behandlung mit Arwin war das Ulkus fast trocken, die Beschwerden waren weitgehend zurückgegangen.

Fall 3 H.Sp. - 62 Jahre - männlich

Diagnose: Obliterierende Angiopathie, Stadium III n.F.

Anamnese: Beruf: Rentner. Nikotin: 40 Zigaretten/Tag.

Der Patient litt seit etwa zwei Jahren unter einer Claudicatio intermittens mit einer Gehstrecke von 100 bis 200 m. Vor drei Wochen spürte er zum erstenmal ganz akut Schmerzen im linken oberen Sprunggelenksbereich und im ganzen linken Fuß, er wachte nachts durch die Schmerzen auf. Der linke Fuß war livide. Die Schmerzen zogen schließlich bis ins linke Knie, außer Pelzigkeit hatte er kein Gefühl mehr im linken Fuß.

Klinischer Befund: 181 cm, 74 kg, RR rechts 145/80, links 135/70 mmHg, Herzfrequenz 72/min.

Das linke Bein war ab Unterschenkel deutlich kälter als das rechte und zeigte livide Verfärbung. Bei Prüfung der Sensibilität fehlte das Gefühl für Stumpfes.

- Pulsstatus: Die Aa. poplitea, tibialis post. und dorsalis pedis des linken Beines waren nicht tastbar.

- Angiographie: Verschluß der A. femoralis superfic. links in Höhe des Adduktorenschlitzes. Endangiopathische Veränderungen der Ober- und Unterschenkelarterien rechts mit Verschluß der A. tibialis post.
- Auffällige Laborwerte: Harnstoff-N mehrmals über 20 mg%.

Therapie: Zuerst wurde drei Tage lang eine Thrombolyse mit insgesamt 1,8 Mill. Einheiten Streptokinase (ergebnislos) versucht. Anschließend 14 Tage Arwin.

Erfolg: Unter der Arwintherapie kam es zu einer wesentlichen Besserung, die Fußpulse wurden deutlich tastbar; die Besserung konnte auch oszillographisch bestätigt werden.

Fall 4 H.M. - 36 Jahre - männlich

Diagnose: Obliterierende Angiopathie (Zirkulationsstörung der Endstrombahn), Stadium III n.F.; Diabetes mellitus.

Anamnese: Beruf: Maschinenschlosser. Nikotin: Nichtraucher. Der Patient hatte seit einem Jahr Schmerzen in der rechten Großzehe. Vor sieben Wochen war die rechte Großzehe plötzlich blau und kalt geworden, eine Woche später geschah dasselbe am Endglied der 4. Zehe rechts. Der Patient litt außerdem an intermittierenden Schmerzen im Fersenbereich des rechten Fußes. Der Dia-

betes mellitus war mit 1 1/2 Tabl. Euglucon 5 täglich eingestellt.

Klinische Befunde: RR bds. 135/95 mmHg, Herzfrequenz 76/min.

Die Großzehe und das Endglied der 4. Zehe des rechten Fußes waren blau, kalt, schmerzhaft. Alle Pulse waren tastbar.

- Angiographie: Im Bereich des rechten Vorfußes fanden sich multiple Gefäßabbrüche. Die Digitalarterien der 1. und 2. Zehe rechts füllten sich nicht mit Kontrastmittel, auch die übrigen stellten sich z.T. nur sehr englumig dar. Am linken Fuß waren ebenfalls kleine Gefäßunregelmäßigkeiten festzustellen.
- Auffällige Laborwerte: Hämatokrit-Wert 56,5 %, Blutzucker nüchtern 190 mg%, enzymatisch bestimmt.

Therapie: Ein Versuch mit Thrombolyse brachte keinen hinreichenden Erfolg. Daraufhin 16 Tage Arwin.

Erfolg: Zuerst wurde eine deutliche Besserung der Durchblutung im Bereich der 1. Zehe rechts beobachtet, die lokale Temperatur normalisierte sich. Nach drei Tagen begann sich die 2. und 3. Zehe rechts bläulich-livide zu verfärben und wurde schließlich zunehmend gangränös; es bestand erheblicher Ruheschmerz. Offensichtlich hat die Arwintherapie in diesem Fall eine weitere Progredienz nicht verhindern können.

Fall 5 S.M. - 41 Jahre - männlich

Diagnose: Endangitis obliterans, Stadium III n. F.

Anamnese: Beruf: Bundesbahnarbeiter (bis zu acht Stunden täglich Hantieren mit kaltem Wasser). Nikotin: 30 Zigaretten/Tag.

Seit vier Wochen hatte der Patient blaue Verfärbung und Gefühllosigkeit der Endglieder der Finger 2, 3, 5, der rechten Hand bemerkt; in der Kälte verstärkte sich die Verfärbung erheblich, dann war auch die rechte Hand betroffen.

Klinische Befunde: 169 cm, 78 kg, RR bds. 140/90 mmHg, Herzfrequenz 65/min.

Es zeigte sich eine dunkel-livide Verfärbung der Endglieder der Finger 2, 3 und besonders 5 der rechten Hand sowie eine trophische Störung der Fingerkuppe des 3. Fingers der rechten Hand.

- Pulsstatus: Die A. tibialis post. war rechts schwach, links nicht, die A. dorsalis pedis war rechts nicht und links nur schwach tastbar.
- Mechanisches Oszillogramm von den Beinen: Links völlig normale Kurven; rechts dringender Verdacht auf multiple Unterschenkelarterienverschlüsse.
- Mechanisches Oszillogramm von den Händen: Rechts dringender Verdacht auf Digitalarterienverschlüsse am 2.

bis 5. Finger; am rechten Daumen sowie an sämtlichen Fingern der linken Hand deutliche Zeichen für Minderdurchblutung.

- Elektronisches Ozillogramm von den Zehen: Rechts dringender Verdacht auf Digitalarterienverschlüsse an sämtlichen Zehen, links an der 1. bis 3. Zehe deutliche Zeichen für Minderdurchblutung.
- Auffällige Laborwerte: Hämatokrit-Wert 49 %.

Therapie: 10 Tage Arwin.

Erfolg: Die bläulich-livide Verfärbung ging deutlich zurück, der Patient klagte nicht mehr über so starkes Kältegefühl der Finger; eine völlige Rückbildung der Beschwerden war dennoch nicht zu sehen.

Fall 6 F.E. - 40 Jahre - männlich

Diagnose: Endangitis obliterans, Stadium III n. F.

Anamnese: Beruf: Kraftfahrer. Nikotin: 20 Zigaretten/Tag.

Vor einem Jahr hatte der Patient zum erstenmal eine bläulich-livide Verfärbung der Mittel- und Endglieder des 4. und 5. Fingers der linken Hand bemerkt, verbunden mit bei Kälte zunehmenden Schmerzen. Die Symptomatik klang damals von selbst ab, trat aber vor sieben Wochen erneut auf.

Klinische Befunde: 168 cm, 63 kg, RR rechts 165/80, links 150/90 mmHg, Herzfrequenz 80/min.

Zu sehen war eine bläuliche Verfärbung der Mittel- und Endphalangen des 4. und 5. Fingers der linken Hand, sowie eine Dupuytrensche Kontraktur an beiden Händen.

- Pulsstatus: Die Pulse der A. ulnaris waren bds., die der A. tibialis post. links nicht tastbar.
- Auffällige Laborwerte: Hämatokrit-Wert 54 %, Cholesterinkonz. i.S. 280 mg%.

Therapie: Eine zuerst durchgeführte sechstägige Behandlung mit Heparin-Infusionen brachte nur geringfügigen Erfolg. Daraufhin 10 Tage Arwin.

Erfolg: Im Verlauf der Arwintherapie bildeten sich die Beschwerden relativ rasch zurück, die Finger wurden warm und schmerzfrei.

Fall 7 G.G. - 60 Jahre - männlich

Diagnose: Obliterierende Angiopathie, Stadium III n.F.; chronisch venöse Insuffizienz.

Anamnese: Beruf: Rentner. Nikotin: 20 Zigaretten/Tag.

Seit vier Wochen hatte der Patient eine kalte Großzehe am linken Fuß bemerkt, mit livider Verfärbung bzw. akuter Ischämie und nächtlichem Ruheschmerz. Claudicatio trat nicht auf, das Gehtempo mußte allerdings ge-

mäßig werden.

Klinische Befunde: 176 cm, 76 kg, RR bds. 150/90 mmHg,
Herzfrequenz 84/min.

Der lokale Befund stellte sich wie in der Anamnese beschrieben dar. Die Gefäßpulse waren alle tastbar. Beidseits deutliche prätibiale Ödeme, Varikosis des rechten Beines und Zustand nach Babcock-Operation links fielen auf.

- Auffällige Laborwerte: Hämatokrit-Wert 50 %, Häoglobinkonz. 18,3 g%, geringgradige Hyperurikämie.

Therapie: Nach einem einmaligen Aderlaß von 250 ml Blut 10 Tage Arwin.

Erfolg: Nach der Arwintherapie war die linke Großzehe warm, nicht mehr livide; beim Gehen traten keine Schmerzen auf; gelegentlich kam es noch zu nächtlichem Ruheschmerz.

Fall 8 G.S. - 37 Jahre - männlich

Diagnose: Endangitis obliterans, Stadium III n . F.

Anamnese: Beruf: Monteur. Nikotin: 20-30 Zigaretten/Tag.

Vor einem halben Jahr hatte der Patient eine Stichverletzung am linken Mittelfinger erlitten. Daraufhin waren der linke Zeige- und Mittelfinger kalt,

blau und schmerzhaft geworden, die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigt.

Klinische Befunde: 173 cm, 73 kg, RR rechts 130/70, links 130/80 mmHg, Herzfrequenz 76/min.

Zunehmendes Kältegefühl, Schmerzen, Akrozyanose des 2. und 3. Fingers der linken Hand, vermehrtes Schwitzen der linken Hand.

--Auffällige Laborwerte: Hämatokrit-Wert 56,5 %; Häoglobinkonz. 18,1 g%; Blutzucker nüchtern 156 mg%, enzymatisch bestimmt.

Therapie: 8 Tage Arwin.

Erfolg: Unter der Behandlung mit Arwin besserte sich der Zustand des Patienten, die livide Verfärbung verschwand, Schmerzen wurden nicht mehr angegeben; gelegentlich noch Kältegefühl.

Fall 9 F.B. - 57 Jahre - männlich

Diagnose: Endangitis obliterans, Stadium III n. F.

Anamnese: Beruf: Hilfsschlosser. Nikotin: 7 Zigaretten/Tag.

Seit vier Wochen hatte der Patient bemerkt, daß sich der Mittelfinger der linken Hand verfärbte, die Fingerkuppen blau wurden, die Mittelphalanx weiß; es stellte sich Gefühllosigkeit ein. Die Phänomene verschwanden jeweils nach einer Stunde bis einem Tag von selbst wieder.

Klinische Befunde: 174 cm, 69 kg, RR rechts 120/80 mmHg, links 115/75 mmHg, Herzfrequenz 104/min.

Es zeigte sich eine weiße Verfärbung aller Finger v.a. der linken Hand und herabgesetzte Sensibilität.

- Elektronisches Oszillogramm von den Fingern: Es stellte sich eine Minderdurchblutung im Bereich sämtlicher Finger heraus, besonders ausgeprägt am 3. Finger links.
- Auffällige Laborwerte: Hämatokrit-Wert: 48,5 %; saure Phosphatase 151 IE, davon Prostata-SP 4,0 IE.

Therapie: 14 Tage Arwin.

Erfolg: Unter der Behandlung mit Arwin verschwanden die Beschwerden bald, die Finger wurden warm und gut durchblutet.

Fall 10 A.A. - 24 Jahre - männlich

Diagnose: Endangitis obliterans, Stadium IV n. F.

Anamnese: Beruf: Kraftfahrer. Nikotin: Nichtraucher.

Vor etwa zwei Monaten war dem Patienten ein schwerer Gegenstand auf den linken Fuß gefallen. Er hatte seitdem Schmerzen; die ersten drei Zehen des linken Fußes hatten sich bläulich verfärbt.

Klinische Befunde: 169 cm, 64 kg, RR bds. 130/80 mmHg, Herzfrequenz 90/min.

Es zeigte sich eine Schwellung und bläuliche Verfär-

bung der ersten drei Zehen und des Vorfußes links.

Die Fußpulse waren nicht sicher tastbar. Der Patient gab Ruheschmerzen in beiden Waden und Füßen an.

Zwischen der 4. und 5. Zehe des linken Fußes war eine Ulzeration zu sehen, am rechten Fuß Ischämiezeichen.

- Mechanisches Oszillogramm von den Beinen: Dringender Verdacht auf einen Femoropoplitealverschluß rechts. Am linken Bein bis zum Knöchel normale Oszillationen.
- Angiographie: Sieben Zentimeter langer Verschluß der A. femoralis superfic. rechts, Abbruch der A. tibialis ant. links in Höhe des Sprunggelenks, vollständiges Fehlen der A. tibialis post. links.
- Wundabstrich: Staphylococcus aureus haemolyticus, Keime der Klebsiella-Enterobacter-Gruppe und mäßig viele Sproßpilze der Candida-Gruppe.
- Auffällige Laborwerte: BSG 26/58.

Therapie: Nach einem Thrombolyseversuch (4,5 Mill. E. Streptokinase in 24 Stunden) wurden Antikoagulationen gegeben (ohne Erfolg). Daraufhin 11 Tage Arwin.

Erfolg: Trotz der intensiven Therapie nahmen die Schmerzen auch unter der Arwintherapie an beiden Füßen zu, die Ulzeration am linken Vorfuß war progredient. Die konservative Therapie hat hier versagt.

Fall 11 J.S. - 59 Jahre - männlich

Diagnose: Schwerste obliterierende Angiopathie, Stadium IV n. F.

Anamnese: Beruf: Rentner. Nikotin: bis vor zwei Jahren 25 Zigaretten/Tag.

Der Patient hatte seit etwa 30 Jahren Schmerzen in den Beinen infolge Durchblutungsstörungen. Vor zehn Jahren war eine Venenthrombose im Bereich der rechten Leiste operativ entfernt worden. Vor vier Jahren war zur Umgehung der durchgeschlossenen Bauchaorta eine Vene eingepflanzt und eine Gabelplastik angelegt worden. Vor drei Jahren mußten Leisten- und Kniegefäße ausgeräumt werden. Der Patient hatte regelmäßig Marcumar und Fludiazin eingenommen, aber weiter geraucht. Seit längerem litt er unter Claudicatio intermittens mit einer Gehstrecke von 20 m, wobei Schmerzen vom Fuß bis in die Waden beider Beine aufgetreten waren. Vor sechs Wochen war eine offene Stelle zwischen der 2. und 3. Zehe des rechten Fußes aufgetreten, seitdem hatte er Ruheschmerzen.

Klinische Befunde: RR rechts 150/80, links 140/70 mmHg, Herzfrequenz 80/min.

Gangrän zwischen der 2. und 3. Zehe des rechten Fußes. Die Haut des linken Fußes war schuppig und blaurot.

- Arteriographie: Inoperabler Verschluß der distalen Aorta und sämtlicher Beinarterien bds.
- Röntgen beider Vorfüße: Trophische Störungen im Bereich der Zehen beider Füße.
- Wundabstrich: Staphylococcus aureus haemolyticus.
- Auffällige Laborwerte: Hämoglobinkonz. 11,1 g%; Eisen i.S. 34 µg%; Harnstoff-N 24 mg%; Alkalische Phosphatase 75 IE.

Therapie: Nach einem erfolglosen Versuch mit Fludilat und Trental drei Wochen Arwin.

Erfolg: Auch durch die Arwintherapie wurde keine Besserung der Beschwerden erzielt. Der Patient benötigte weiterhin häufig starke Schmerzmittel.

Fall 12 J.P. - 30 Jahre - männlich

Diagnose: Endangitis obliterans, Stadium IV n. F.;
Hyperurikämie.

Anamnese: Beruf: Schlosser. Nikotin: 15 Zigaretten/Tag.
Der Patient bemerkte zum erstenmal vor eineinhalb Jahren trophische Störungen an den Fingerkuppen beider Hände. Vor eineinviertel Jahren mußte deswegen das Endglied des rechten Mittelfingers amputiert werden; vor einem halben Jahr wurde nachamputiert.

Klinische Befunde: 170 cm, 72 kg, RR bds. 115/70 mmHg,
Herzfrequenz 84/min.

Es fanden sich trophische Störungen mit nekrotischen
Bereichen an den Fingerkuppen beider Hände.

- Pulsstatus: Nicht tastbar waren die Aa. radialis und
ulnaris bds. sowie die Aa. tibialis post. und dorsalis
pedis beidseits.
- Mechanisches Oszillogramm von den Armen: Bereits an
den Oberarmen Hochrutschen der Dikrotie und Abrundung
der Kurvenform nach distal zunehmend; Nulllinie an bei-
den Händen
- Mechanisches Oszillogramm von den Beinen: Nur an den
Füßen Hinweise für Minderdurchblutung, links stärker.
- Femoralisangiogramm: Etwa zwölf Zentimeter nach ihrem
Abgang Abbruch der rechten A. femoralis prof., Abbruch
der A. tibialis post. im distalen Drittel des linken
Unterschenkels.
- Auffällige Laborwerte: Hämatokrit-Wert 49 %; Harn-
säurekonz. i.S. 7,5 - 7,7 mg%.
- Wundabstrich: Bacterium melaninogenicum.

Therapie: 10 Tage Arwin.

Erfolg: Die Beschwerden besserten sich unter der Thera-
pie geringgradig.

Fall 13 B.L. - 49 Jahre - männlich

Diagnose: Obliterierende Angiopathie, Stadium III n.F.

Anamnese: Beruf: Kraftfahrer. Nikotin: 20-30 Zig./Tag.

Der Patient hatte seit eineinhalb Jahren unter allmählich zunehmenden Claudicatio-intermittens-Beschwerden im linken Bein mit einer Gehstrecke von schließlich 50 m gelitten. Vor ca. einem halben Jahr trat im linken Bein Ruheschmerz auf.

Klinische Befunde: 164 cm, 68 kg, RR bds. 150/80 mmHg, Herzfrequenz 68/min.

- Pulsstatus: Es fehlten die Pulse der Aa. poplitea, tibialis post. und dorsalis pedis des linken Beines.
- Angiographie: Verschuß der Aa. tibialis post. und fibularis links.
- Auffällige Laborwerte: Hämatokrit-Wert 51 %.

Therapie: 7 Tage Arwin.

Erfolg: Unter der Therapie verschwanden die Ruheschmerzen; die Gehstrecke nahm über 40 m auf 120 m bei 120 Schritten/min. zu. Ein erneutes Femoralisangiogramm zeigte unveränderte Verhältnisse.

Fall 14 H.St. - 59 Jahre - männlich

Diagnose: Endangitis obliterans, Stadium III n. F.;

Hyperurikämie.

Anamnese: Beruf: Inspektor. Nikotin: 12 Zigaretten/Tag.

Der Patient hatte vor vier Wochen plötzlich blaue Finger, besonders der 5. Finger der rechten Hand war betroffen, etwas weniger der 3. und 4., mit Kältegefühl bekommen. Zwei Wochen später hatte sich der Zustand der Endglieder des 4. und 5. Fingers verschlechtert, die Fingerkuppe des 5. Fingers war livide und sehr schmerzhaft geworden, beginnend auch die des 4. Fingers der rechten Hand.

Klinische Befunde: 176 cm, 77 kg, RR bds. 120/80 mmHg, Herzfrequenz 84/min.

Die Fingerkuppe des rechten Kleinfingers war bläulich und sehr schmerzhaft, die Berührungsempfindlichkeit herabgesetzt; derselbe Befund war am 4. Finger rechts weniger ausgeprägt zu sehen. Sämtliche Pulse waren tastbar.

- Elektronisches Oszillogramm von den Fingern: Zeichen für Digitalarterienverschluß am 3. bis 5. Finger der rechten Hand.
- Auffällige Laborwerte: Hämatokrit-Wert 54 %; Harnsäure i.S. 7,2 bis 8,1 mg%.

Therapie: Zwölf Tage nach einem erfolglosen Thrombolyseversuch 14 Tage lang Arwin.

Erfolg: Unter der Therapie mit Arwin verschwanden die Be-

schwerden von seiten der Finger vollständig. Es trat kurzfristig ein unbestimmter Schmerz im Ulnarbereich des rechten Handgelenks auf.

4. ERGEBNISSE

Bei 14 Patienten mit arteriellen Verschlusskrankheiten wurde eine Behandlung mit dem fibrinogenspaltenden Medikament Arwin durchgeführt. Neben Bestimmungen der Fibrinogenkonzentration im Plasma, des Hämatokrit-Wertes und anderer Parameter sowie der Beurteilung des klinischen Erfolgs der Behandlung wurden insgesamt 91 Messungen der Viskosität des Nativblutes am Krankenbett durchgeführt.

4.1. Klinischer Erfolg

Der klinische Erfolg mußte im Einzelfall anhand der Schwere der Erkrankung (Stadien nach FONTAINE), der Dauer der Beschwerden (Anamnese) und der zum Teil vorausgegangenen erfolglosen Behandlungsversuche beurteilt werden. Nach diesen Kriterien wurden fünf Erfolgskategorien aufgestellt. ("Sehr guter klinischer Erfolg",

"guter Erfolg", "mäßiger Erfolg", "keine Veränderung", "Verschlechterung des Befundes bzw. der Beschwerden"). Tabelle 1 gibt einen Überblick (siehe Anhang).

4.1.1. Klinischer Erfolg in Abhängigkeit von der Diagnose (Tab. 1)

Bei den sieben Patienten mit einer Endangitis obliterans war in fünf Fällen ein guter oder sehr guter Erfolg zu verzeichnen, während die Therapie mit Arwin in einem Fall nur mäßigen Erfolg brachte und bei einem Patienten eine weitere Progredienz der Symptomatik nicht verhindern konnte.

In fünf der sieben Fälle mit der Diagnose "obliterierende Angiopathie" konnte ein sehr guter Behandlungserfolg festgestellt werden; in Fall 11, in dem die Angiopathie bereits seit 30 Jahren bestanden hatte, wurde keine Besserung erreicht; im Fall 4, in dem ein manifester Diabetes mellitus bestand, entwickelte sich unter der Therapie aus dem Stadium III ein Stadium IV nach FONTAINE (Gangrän).

4.1.2. Klinischer Erfolg in Abhängigkeit von den bestehenden FONTAINE-Stadien (Tab. 2)

Bei neun der 14 Patienten wurde vor der Behandlung ein

Stadium III nach FONTAINE festgestellt. Bei diesen neun Fällen ergab sich in sechs Fällen ein sehr guter und in zwei Fällen ein guter Behandlungserfolg; in Fall 4 mußte der Übergang in ein Stadium IV hingenommen werden.

Bei fünf Patienten wurde vor der Behandlung ein Stadium IV festgestellt. In zwei dieser Fälle ergab sich ein sehr guter Behandlungserfolg, in einem ein mäßiger. In Fall 11 zeigte sich keine Veränderung während und nach der Therapie. In Fall 10 mußte eine Verschlechterung hingenommen werden.

4.2. Fibrinogenkonzentration im Plasma; Hämatokrit-Wert

4.2.1. Fibrinogenkonzentration im Plasma

Im Fall 1 lag die Ausgangskonzentration des Fibrinogen geringgradig über dem Normbereich von 200 bis 400 mg%; in allen anderen Fällen lag sie vor Beginn der Behandlung innerhalb dieses Bereichs. Nach Ablauf des ersten Behandlungstages war in keinem Fall und an keinem Beobachtungstag eine höhere Konzentration als 38 mg% zu messen; die Meßwerte bewegten sich zwischen weniger als 10 und 38 mg%, als Gesamtdurchschnitt aller Fälle und aller Meßtage ergab sich eine Fibrinogenkonzentration im Plasma von 21,58 mg%.

4.2.2. Hämatokrit-Wert

Der Hämatokrit-Wert war bei einem als Norm definierten Bereich von 36 bis 42 % für Frauen und 40 bis 46 % für Männer nur in vier von 14 Fällen normal. In den restlichen 10 Fällen wurden Werte zwischen 48,5 und 56,5 % gemessen. Im allgemeinen veränderten sich diese Werte im Verlauf der Therapie nur unwesentlich; lediglich in zwei Fällen zeigte sich ein Fallen des Hämatokrit-Wertes in den Normbereich. Der Wert am achten Tag nach Behandlungsbeginn lag im Durchschnitt aller Patienten um 1,14 % niedriger als der Ausgangswert.

4.3. Veränderungen der Blutviskosität (Tab. 3; Abb. 15 und 16)

4.3.1. Ausgangswerte der Blutviskosität

Vor der Behandlung mit Arwin wurden Viskositäten zwischen 4,45 und 8,4 Centipoise (cps) gemessen, die höchste gemessene Viskosität betrug also nahezu das Doppelte der niedrigsten (Differenz 3,95 cps). Als Durchschnittswert wurde 6,16 cps errechnet. Wenn allerdings der niedrigste Wert (Fall 1) und die zwei höchsten Werte (Fälle 4 und 8) weggelassen werden, ergibt sich in elf Fällen eine wesentlich geringere Streubreite von 2,0 cps.

4.3.2. Veränderungen der Blutviskosität unter der Behandlung

Am Ende der Beobachtungszeit (nach acht Tagen Behandlung) wurden Viskositäten zwischen 3,8 und 6,8 cps gemessen (Streubreite 3,0 cps). Als Durchschnittswert wurde 4,74 cps errechnet. Werden die drei höchsten Endwerte (Fälle 4, 6 und 8) weggelassen, ergibt sich für 11 Fälle eine Streubreite von nur 1,2 cps.

In keinem der 14 Fälle wurde nach achttägiger Behandlung eine höhere Viskosität des Blutes gemessen als vor der Behandlung. Die Differenzen zwischen Ausgangswert und Wert am achten Behandlungstag betrugen zwischen - 0,9 und - 2,15 cps (Fall 1 bzw. 2). Im Durchschnitt aller untersuchten Fälle sank die Viskosität in diesem Zeitraum um - 1,42 cps (Abb. 15 und 16).

Im einzelnen zeigte sich ein unterschiedliches Verhalten der Blutviskosität unter der Behandlung. In acht Fällen fiel die Viskosität bereits nach eintägiger Arwin-Gabe stark ab (nämlich - 0,95 bis - 2,3 cps, durchschnittlich - 1,49 cps), während sie bei sechs Patienten nur geringgradig oder gar nicht abfiel beziehungsweise sogar noch anstieg (nämlich zwischen + 0,35 und - 0,35 cps). In zwei Fällen stieg die Viskosität noch am zweiten Behandlungstag auf einen höheren als den Ausgangswert (Fall 1:

+ 0,55 cps; Fall 9: + 0,15 cps), nachdem sie vorher geringgradig gefallen war.

In den meisten Fällen stieg die Viskosität nach Erreichen eines Minimum zum achten Tag wieder leicht, im Einzelfall auch etwas stärker an. Dieses Minimum war durchschnittlich nach vier Behandlungstagen erreicht und wurde mit 4,39 cps im Durchschnitt aller 14 Fälle errechnet. (Abb. 16).

Die Viskositätsdifferenz zwischen Ausgangswert und Minimalwert betrug zwischen - 0,4 und - 4,05 cps, im Durchschnitt - 2,4 cps.

5. DISKUSSION

5.1. Hypofibrinogenämie; Hämatokrit-Wert

Die nach allen vorliegenden Untersuchungen zu erwartende Erzeugung einer Hypofibrinogenämie bis Afibrinogenämie durch die Behandlung mit Arwin konnte durchgehend nachgewiesen werden. Ebenso wurde bestätigt, daß sich der Hämatokrit-Wert unter der Behandlung nicht wesentlich ändert.

5.2. Vergleich zwischen der Senkung der Blutviskosität und dem klinischen Behandlungserfolg (Tab. 3)

Es stellt sich die Frage, ob eine Korrelation zwischen dem Ausmaß der Senkung der Blutviskosität unter der Behandlung mit Arwin bzw. der Höhe der Viskosität nach acht Behandlungstagen und dem klinischen Erfolg zu ziehen ist. In den Fällen, in denen eine starke Senkung der Blutviskosität gekoppelt mit einer verhältnismäßig niedrigen Endviskosität (d.h. Viskosität nach acht Behandlungstagen) eintritt, wäre ein größerer klinischer Erfolg zu erwarten als in den Fällen, in denen der Abfall geringer und die Endviskosität höher ist. Diese Anschauung wird in den Fällen 1, 2, 3, 5, 7, 8, 9, 13 und 14 bestätigt. In den Fällen 4, 10, 11 und 12 wird sie weder bestätigt noch widerlegt. Im Fall 4 ist die Endviskosität noch sehr hoch, der Einfluß einer diabetischen Mikroangiopathie ist in diesem Fall nicht auszuschließen. Im Fall 10 liegt offensichtlich eine sehr stark progrediente Endangitis obliterans vor, wofür auch spricht, daß sich bereits nach zwei Monaten Krankheitsdauer ein Stadium IV nach FOUNTAINE entwickelt hatte; es trat zwar infolge der Verminderung der Fibrinogenkonzentration im Plasma eine starke Senkung der Blutviskosität ein, diese konnte jedoch beim

Fortschreiten der organischen Veränderungen an den Gefäßen die Verschlechterung der Symptomatik nicht verhindern. Ähnlich ist der Fall 12 zu diskutieren, in dem immerhin noch ein mäßiger Behandlungserfolg erreicht wurde. Im Fall 11 ist die Krankheitsdauer von 30 Jahren in die Überlegungen mit einzubeziehen. Schwierigkeiten bereitet Fall 6; hier kann keine Korrelation zwischen dem sehr guten Behandlungserfolg und der immer noch sehr hohen Endviskosität gezogen werden.

5.3. Vergleich mit den Ergebnissen anderer Autoren

EHRLY (19) hat 1972 festgestellt, daß bei elf von zwölf Patienten wenige Stunden nach der ersten Applikation von Arwin eine eindeutige Senkung und nach 24 Stunden ein Tiefpunkt der Blutviskosität eintritt, der bei fortgesetzter Applikation des Pharmakon 14 Tage und länger anhielt. Im arithmetischen Mittel sank bei seinen Patienten die Blutviskosität von 4,74 auf 4,41 Relative Viskositäts-einheiten ($H_2O = 1$) nach 24 Stunden. EHRINGER (17) berichtete ebenfalls 1972 ähnliches.

Bei den 14 hier untersuchten Fällen sank die Viskosität im arithmetischen Mittel innerhalb 24 Stunden von 6,16 cps (4,45 bis 8,4 cps) auf 5,31 cps (3,95 bis 7,45 cps),

also um eine Differenz von 0,85 cps. Der Tiefpunkt wurde jedoch in der vorliegenden Untersuchung im Durchschnitt nach vier Behandlungstagen mit dem arithmetisch gemittelten Wert von 4,39 cps erreicht, wobei zwischen der durchschnittlichen Viskosität vor der Behandlung und diesem Tiefpunkt eine Differenz von 1,77 cps errechnet wurde (Abb. 16).

In Übereinstimmung mit den genannten Autoren kommt es nach der Anwendung von Arwin zu einer eindeutigen Senkung der Blutviskosität infolge einer drastischen Senkung der Fibrinogenkonzentration im Plasma. Die drastische Senkung der Fibrinogenkonzentration und die Senkung der Blutviskosität wiederum können bei Obliterationen in peripheren arteriellen Strömungsgebieten des Kreislaufes, bei denen Prästase- und Stasebedingungen in weiten Teilen des betroffenen Extremitätenkreislaufes vorherrschen, ein weiteres Fortschreiten der Obliteration verhindern (Beseitigung des "Pulverfasses Fibrinogen") und zu einer besseren Kollateralisation beitragen (Verbesserung der Fließeigenschaften, das Blut verliert die Fähigkeit, strukturviskös zu werden.)

Die Frage, ob die Blutviskosität als Maßstab für den Therapieerfolg gelten kann, kann nur mit Einschränkungen positiv beantwortet werden. Ein direkter Zusammenhang

zwischen dem Ausmaß der Senkung der Blutviskosität bzw. der Höhe der Blutviskosität nach der Behandlung und dem klinischen Erfolg war nicht festzustellen; vielmehr müssen hierbei die Umstände der Erkrankung im Einzelfall berücksichtigt werden.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Bei 14 Patienten mit obliterierenden Angiopathien der Stadien III bzw. IV nach FONTAINE wurde eine Therapie mit dem neuen Medikament Arwin, der gereinigten Fraktion des Giftes der Malayischen Grubenotter (Agkistrodon Rhodostoma), durchgeführt. Dabei wurden besonders Veränderungen der Fibrinogenkonzentration im Plasma, des Hämatokrit-Wertes und vor allem der Blutviskosität acht Tage lang gemessen. Die gewonnenen Werte wurden mit dem jeweiligen klinischen Behandlungserfolg verglichen.

In allen Fällen sank die Fibrinogenkonzentration im Plasma konstant auf Werte zwischen weniger als 10 und 38 mg%. Der Hämatokrit-Wert veränderte sich nur unwesentlich. Die Blutviskosität wurde in allen Fällen im Verlauf der Behandlung deutlich vermindert gefunden.

In elf der 14 Fälle wurde ein klinischer Erfolg verzeichnet, in einem Fall gab es keine Änderung der Symptomatik und in zwei Fällen eine Verschlechterung. Beim Vergleich der Änderung der Blutviskosität mit dem klinischen Erfolg zeigte sich keine eindeutige Korrelation.

Arwin erwies sich als ein Medikament, das in Fällen obliterierender Angiopathien eingesetzt werden kann, in denen andere konservative Behandlungsmethoden versagen; vor allem für Patienten, deren Erkrankung sich im Stadium III nach FONTAINE befindet, kann es gute Dienste leisten.

7. LITERATURVERZEICHNIS

- (1) ASHFORD, A., ROSS, J.W., SOUTHGATE, P.
Pharmacology and toxicology of a defibrinating substance from Malayan pit viper venom. *Lancet* 1968/I, 9, 486.
- (2) ASHFORD, A. et al.
The effect of arvin on reticulo-endothelial activity in rabbits. *Brit. J. Pharmac.* 40, 33, 1970.
- (3) BELL, W.R., PITNEY, W.R., GOODWIN, J.F.
Therapeutic defibrination in the treatment of thrombotic disease. *Lancet* 1968/I, 490.
- (4) BELL, W.R., BOLTON, F.G., PITNEY, W.R.
The effect of arvin on blood coagulation factors. *Brit. J. Haemat.* 15, 589, 1968.
- (5) BELL, W.R.
Current status of therapy with arvin. *Thrombolytic Therapy*, Stuttgart 1971.
- (6) CHAN, K.E., REID, H.A.
Fibrinolysis and the defibrination syndrome of Malayan viper bite. *Lancet* 1964/I, 461.
- (7) CHAN, K.E. et al.
A study of the coagulant properties of Malayan pit viper venom. *Brit. J. Haemat.* 11, 646, 1965.
- (8) CHAN, K.E. et al.
The modification of experimental occlusiv arterial thrombosis in the rat by Malayan pit viper venom. *Thrombosis Diathes. Haemorrhag.* 19, 242, 1968.

- (9) CHAN, K.E.
The comparison of the antithrombotic action of the thrombin-like fraction of Malayan pit viper venom and heparin. *Cardiovasc. Res.* 3, 171, 1969.
- (10) CLAUSS, A.
Gerinnungsphysiologische Schnellmethode zur Bestimmung des Fibrinogens. *Acta haematol.* 17, 237, 1957.
- (11) DAVEY, MG., LÜSCHER, E.F.
Action of some coagulant snake venoms on blood platelets. *Nature* 207, 730, 1965.
- (12) DAVEY, M.G., LÜSCHER, E.F.
Action of thrombin and other coagulants and proteolytic enzymes on blood platelets. *Nature* 216, 857, 1967.
- (13) DINTENFASS, L., JULIAN, D., MILLER, G.
Viscosity of blood in normal subjects and in patients suffering from coronary occlusion and arterial thrombosis. *Americ. Heart J.* 7, 587, 1966.
- (14) DINTENFASS, L.
Fluidity (internal viscosity) of the erythrocytes and its role in physiology and pathology of circulation. *Haematologia* 2, 19, 1968.
- (15) EHRINGER, H.
Effects of the purified fraction of the Malayan pit viper venom (Arvin) alone and in combination with streptokinase in patients with arterial occlusion. Symposium "Problems related to fibrinolysis", Capo Boi, Sardinien 1971.

- (16) EHRINGER, H., PUDCZAK, R., KLEINBERGER, G., LECHNER, K., REITERER, W.
Arwin: Schlangengift als neue Therapiemöglichkeit bei Durchblutungsstörungen. Wiener Klin. Wschr. Jg. 83, 22, 1971.
- (17) EHRINGER, H., PUDCZAK, R., LECHNER, K., WIDHALM, F.
Therapeutische Defibrinierung mit Schlangengift (Arwin) bei arteriellen Durchblutungsstörungen. Verh. Dt. Ges. Inn. Med. 78, 624-7, 1972.
- (18) EHRLY, A.M.
Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes über eine therapeutische Defibrinierung mit Arwin. Symposium d. Ges. f. Inn. Med. d. DDR, Leipzig 1972.
- (19) EHRLY, A.M., BREDDIN, K.
Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes durch Arwin. Verh. Dt. Ges. Inn. Med. 78, 620, 1972.
- (20) EHRLY, A.M.
Die Bedeutung der Fließeigenschaften des Blutes bei angiologischen Erkrankungen. Herrenalber Angiolog. Symposium 1970.
- (21) EHRLY, A.M.
Verbesserung der Fließeigenschaften des Blutes: Ein neues Prinzip zur medikamentösen Therapie chronischer peripherer arterieller Durchblutungsstörungen. Vasa, Supplementum 1, Bern 1973.
- (22) ESNOUF, M.P., TUNNAH, G.W.
The isolation and properties of the thrombin-like activity from Agkistrodon rhodostoma venom. Brit. J. Haemat. 13, 581, 1967.

- (23) ESNOUF, M.P. et al.
The effect of blockade of the reticulo-endothelial system and of hypotension on the response of dogs to Agkistrodon rhodostoma venom. Clin. Sci. 35, 261, 1968.
- (24) EWART, M.R., HATTON, M.W.C., BASFORD, J.M., DODGSON, K.S.
The proteolytic action of Arvin on human fibrinogen. Biochem. J. 118, 603, 1970.
- (25) FÄHRRAEUS, R.
Zellgehalt und Strömungswiderstand in verschiedenen Abschnitten des Gefäßsystems. Dtsch. Med. Wschr. 86, 2266, 1961.
- (26) HATTON, M.W.C.
Studies on the coagulant enzyme from Agkistrodon rhodostoma venom. Isolation and some properties of the enzyme. Biochem. J. 131, 799, 1973.
- (27) HAUPT, H., BESEKE, M., ZIMMERMANN, H. von
Untersuchungsgang zur Differenzierung von Blutungs-
übeln der Neugeborenenperiode. Klin. Wschr. 37, 220, 1959.
- (28) HESS, H.
Neue Überlegungen zur Physiopathologie obliterierender Angiopathien. Fortschr. d. Med. 88.Jg., 833 u. 923, 1970.
- (29) HOLLEMAN, W.H., COEN, L.J.
Characterization of peptides released from human fibrinogen by Arvin. Biochem. biophys. Acta 200, 587, 1970.
- (30) KWAAN, H.C., BARLOW, G.H.
The mechanism of action of Arvin and Reptilase. Thrombolytic Therapy, Stuttgart 1971.

- (31) LEUBE, G., KÜHN, J.J., HARTERT, H.H.
Erste Erfahrungen mit Arwin, der gerinnungsfördernden Fraktion eines Schlangengiftes. Med. Welt 23, 601, 1972.
- (32) MARSHALL, R., ESNOUF, M.P.
The effect of Ancistrodon rhodostoma venom in the dog. Clin. Sci. 35, 251, 1968.
- (33) MARSTEN, J.L. et al.
Antithrombotic effect of Malayan pit viper venom on experimental thrombosis of the inferior vena cava produced by a new method. Circulation Res. 19, 514, 1966.
- (34) MERRILL, E.W., COKELET, G.C., BRITTEN, A., WELLS, R.E.
Non-newtonian rheology of human blood. Effect of fibrinogen deduced by "substruction". Circulation Res. 13, 48, 1963.
- (35) PITNEY, W.R., BELL, W.R., BOLTON, G.
Blood fibrinolytic activity during Arvin therapy. Brit. J. Haemat. 16, 165, 1969.
- (36) PITNEY, W.R. et al.
Acquired resistance to treatment with Arvin. Lancet 1969/I, 79.
- (37) REGOECZI, E.
Über die zweifache Wirkung des Giftes von Agkistrodon rhodostoma auf Fibrinogen. Z. Tropenmed. Parasitol. 17, 144, 1966.
- (38) REGOECZI, E. et al.
In vivo effects of Agkistrodon rhodostoma venom: studies with fibrinogen-¹³¹I. J. Clin. Invest. 45, 1202, 1966.

- (39) REGOECZI, E., BELL, W.R.
In vivo behaviour of the coagulant enzyme from Agkistrodon rhodostoma venom: studies using ^{131}I Arvin.
Brit. J. Haemat. 16, 573, 1969.
- (40) REGOECZI, E., BRAIN, M.C.
Organ distribution of fibrin in disseminated intravascular coagulation. Brit. J. Haemat. 17, 73, 1969.
- (41) REID, H.A., CHAN, K.E., THEAN, P.C.
Prolonged coagulation defect (defibrination syndrome) in Malayan viper bite. Lancet 1963/I, 621.
- (42) REID, H.A., THEAN, P.C., CHAN, K.E., BAHAROM, A.R.
Clinical effects of bites by the Malayan viper (Agkistrodon rhodostoma). Lancet 1963/I, 617.
- (43) REID, H.A.
E-aminocaproic acid and fibrinolysis in viper-bite defibrination. Lancet 1965/II, 5.
- (44) REID, H.A.
(Defibrinierung durch das Gift von Agkistrodon rhodostoma.) Animal Toxines 1967, 323.
- (45) REID, H.A., CHAN, K.E.
The paradox in therapeutic defibrination. Lancet 1968/I, 485.
- (46) REID, H.A.
Maintenance dose of Arvin. Lancet 1969/I, 1048.
- (47) ROSS, J.E. et al.
(Antigenwirkung von Arvin.) Lancet 1966/I, 310.

- (48) SHARP, A.A., WARREN, B.A., PAXTON, A.M., ALLINGTON, M.J.
Anticoagulant therapy with a purified fraction of Malayan pit viper venom. *Lancet* 1968/I, 493.
- (49) VINAZZER, H.
Zur Wirkung von Arwin auf die Blutgerinnung.
Wiener Z. f. Inn. Med. 52, 378, 1971.
- (50) WELLS, R.E., DENTON, R., MERRILL, E.W.
Measurement of viscosity of biologic fluids by cone plate viscometer. *J. Lab. Clin. Med.* 57, 646, 1961.

A N H A N G

A) Tabellen

B) Abbildungen

Tabelle 1

Erfolgs- kategorie	Diagnosen				Gesamt- zahl
	Endang. oblit.		"oblit. Angiop."		
	Fall Nr.	Zahl	Fall Nr.	Zahl	
++	6, 9, 14	3	1, 2, 3, 7, 13	5	8
+	5, 8	2	e	0	2
(+)	12	1	e	0	1
-	e	0	11	1	1
--	10	1	4	1	2
	7		7		14

Bedeutung der Zeichen:

++ = sehr guter klinischer Erfolg
 + = guter klinischer Erfolg
 (+) = mäßiger klinischer Erfolg
 - = keine Veränderung
 -- = Verschlechterung

Tabelle 2

Erfolgs- kategorie	Stadien nach FONTAINE				Gesamt- zahl
	III		IV		
	Fall Nr.	Zahl	Fall Nr.	Zahl	
++	3, 6, 7, 9, 13, 14	6	1, 2	2	8
+	5, 8	2	e	0	2
(+)	e	0	12	1	1
-	e	0	11	1	1
--	4	1	10	1	2
	9		5		14

Bedeutung der Zeichen:

++ = sehr guter klinischer Erfolg

+ = guter klinischer Erfolg

(+)= mäßiger klinischer Erfolg

- = keine Veränderung

-- = Verschlechterung

Tabelle 3

Fall Nr.	FON- TAINÉ- Stad.	Blutviskosität (cps)		Viskositäts- Differenz (cps)	Klin. Erfolg
		vor Beginn der Behandlung	nach 8 Be- handlungs- tagen		
1	IV	4,45	4,05	0,40	++
2	IV	6,50	4,35	2,15	++
3	III	6,15	4,90	1,25	++
4	III	8,40	6,80	1,60	--
5	III	7,00	5,00	2,00	+
6	III	6,85	5,95	0,90	++
7	III	5,80	3,80	2,00	++
8	III	8,10	6,30	1,80	+
9	III	5,20	4,20	1,00	++
10	IV	6,05	4,45	1,60	--
11	IV	5,70	3,85	1,85	-
12	IV	5,00	4,10	0,90	(+)
13	III	5,50	4,70	0,80	++
14	III	5,55	3,95	1,60	++

Bedeutung der Zeichen: ++ = sehr guter klinischer Erfolg

+ = guter klinischer Erfolg

(+) = mäßiger klin. Erfolg

- = keine Veränderung

-- = Verschlechterung

Abb.1

Fall 1 K.K., 21 J., ♀

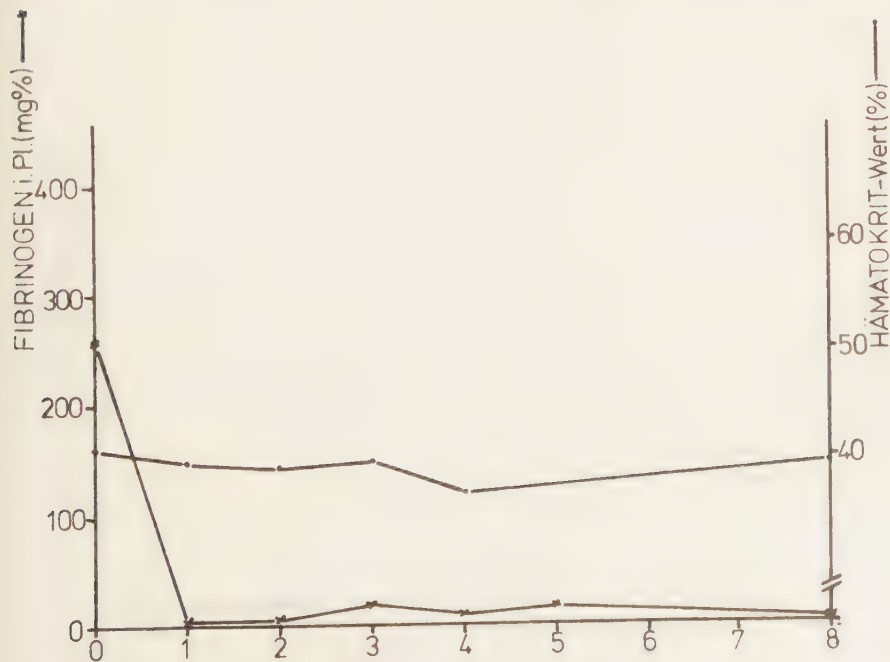


Abb. 2

Fall 2 H.L., 43 J., ♂

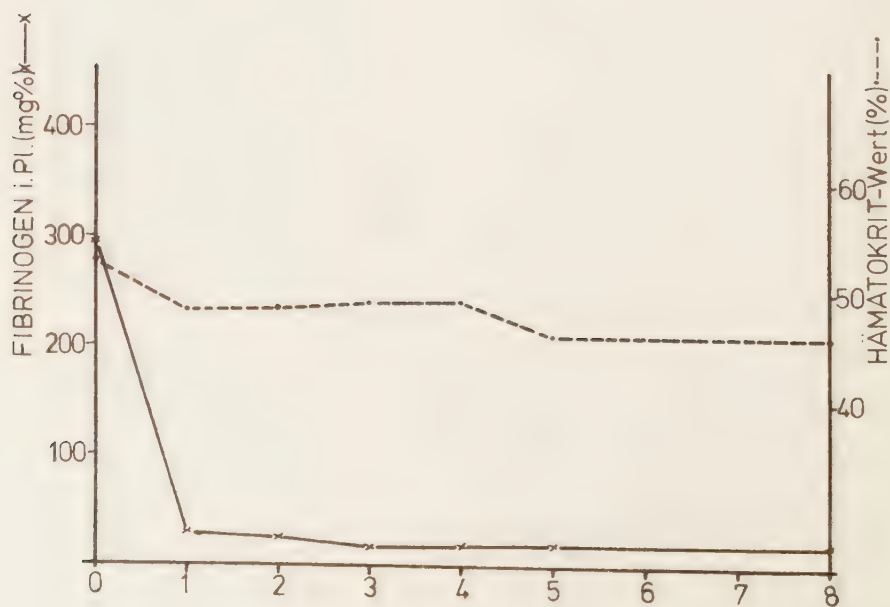
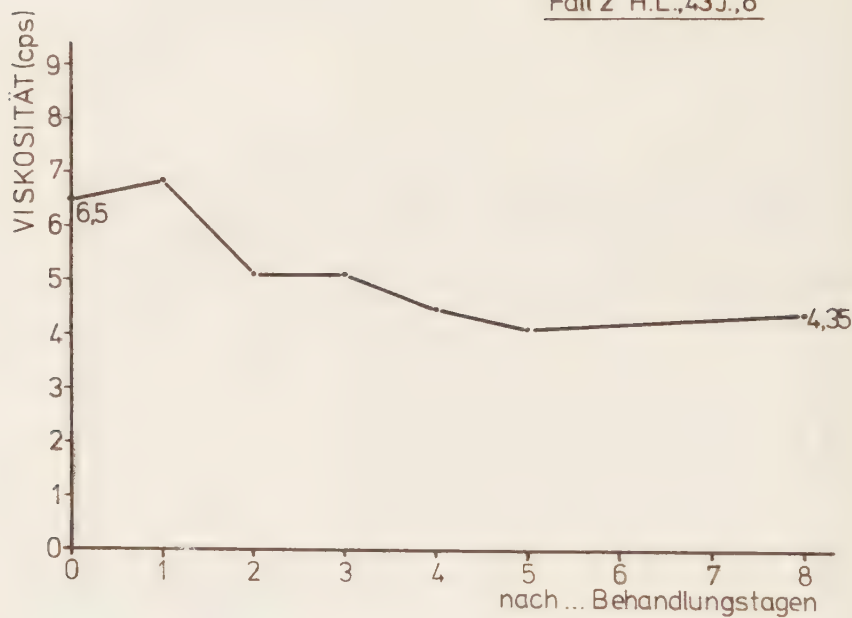


Abb. 3

Fall 3 H.Sp., 62J., ♂

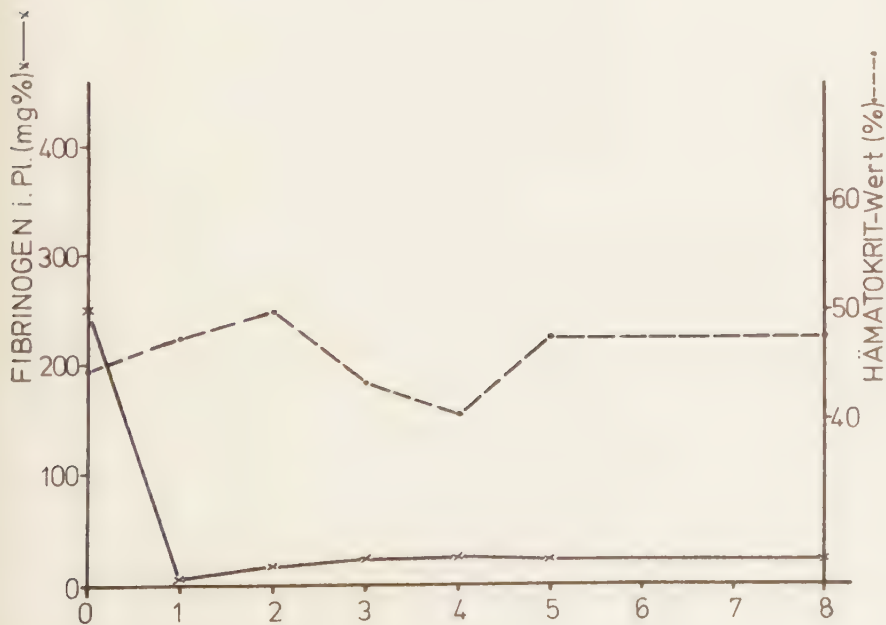


Abb. 4

Fall 4 H.M., 36J., ♂

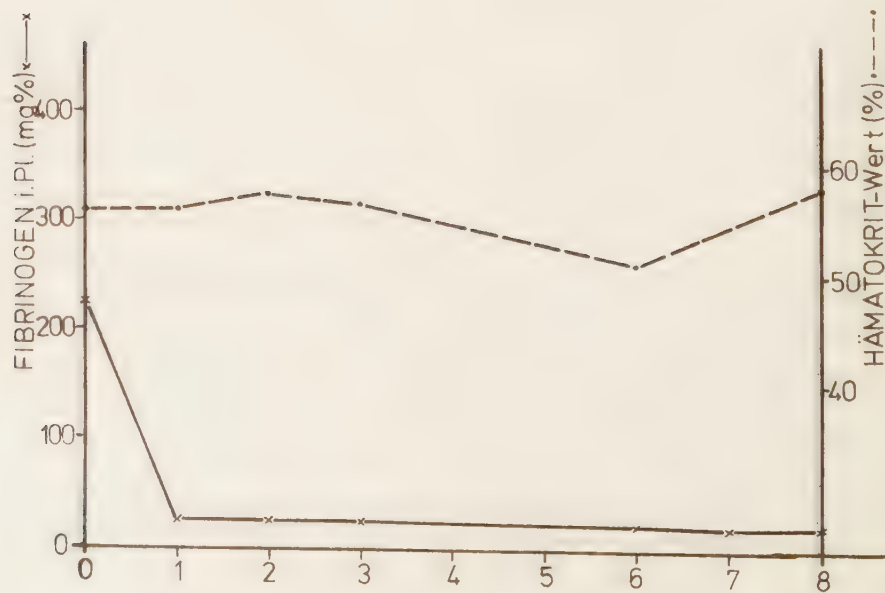
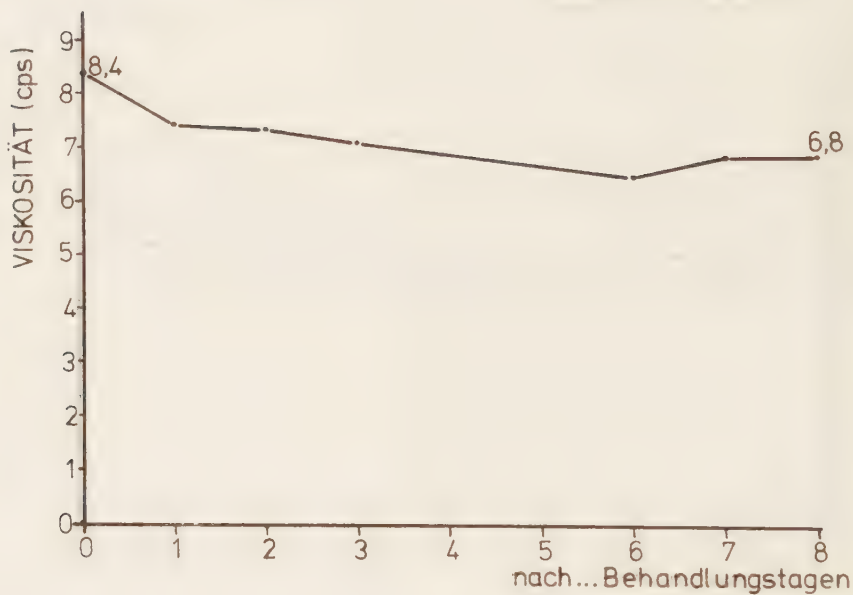


Abb.5

Fall 5 S.M., 41 J., ♂

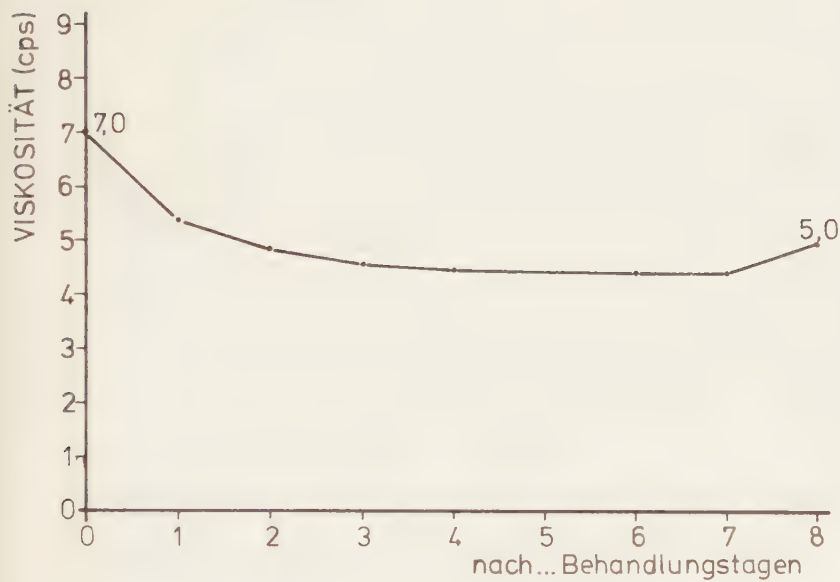


Abb. 6

Fall 6 F.E., 40J., ♂

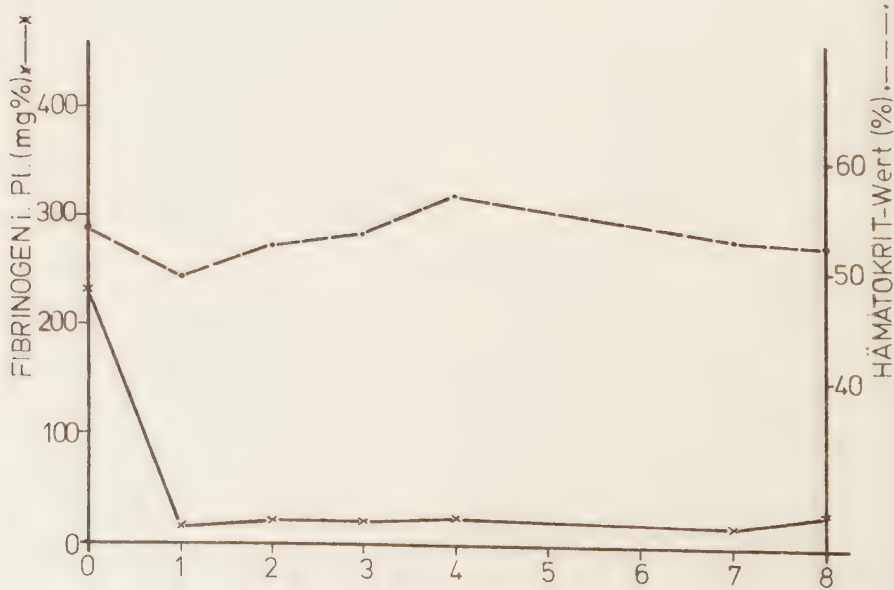


Abb. 7

Fall 7 G.G., 60 J., ♂

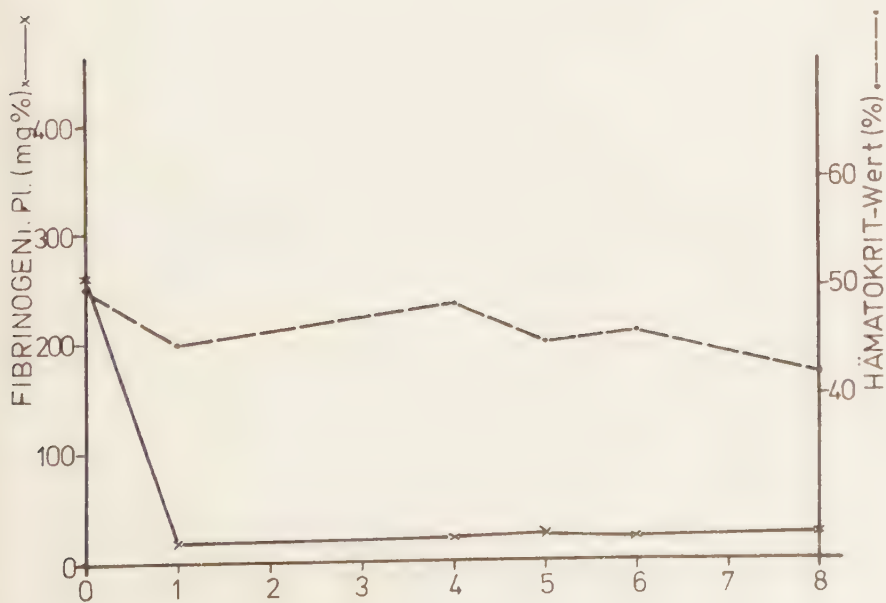
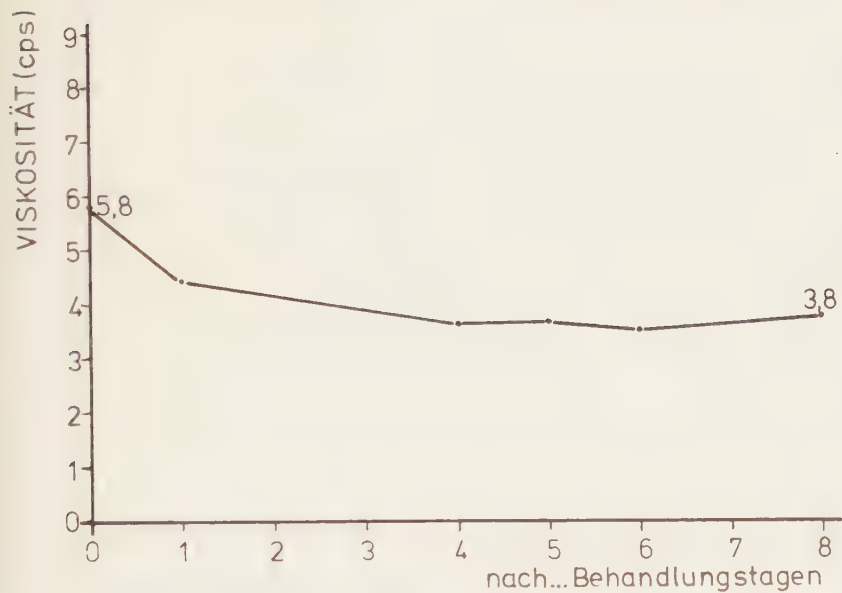


Abb. 8

Fall 8 G.S., 37J., ♂

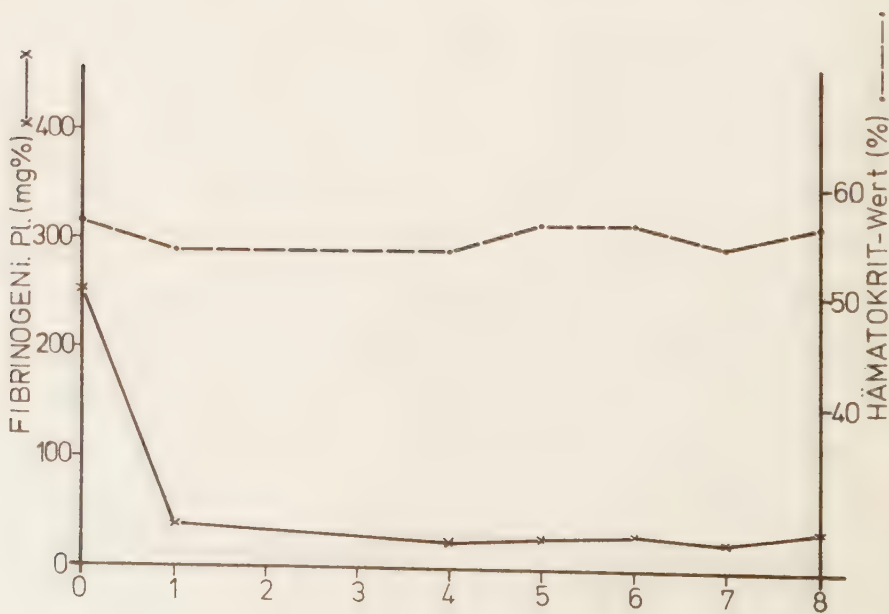


Abb. 9

Fall 9 F.B., 57J., ♂

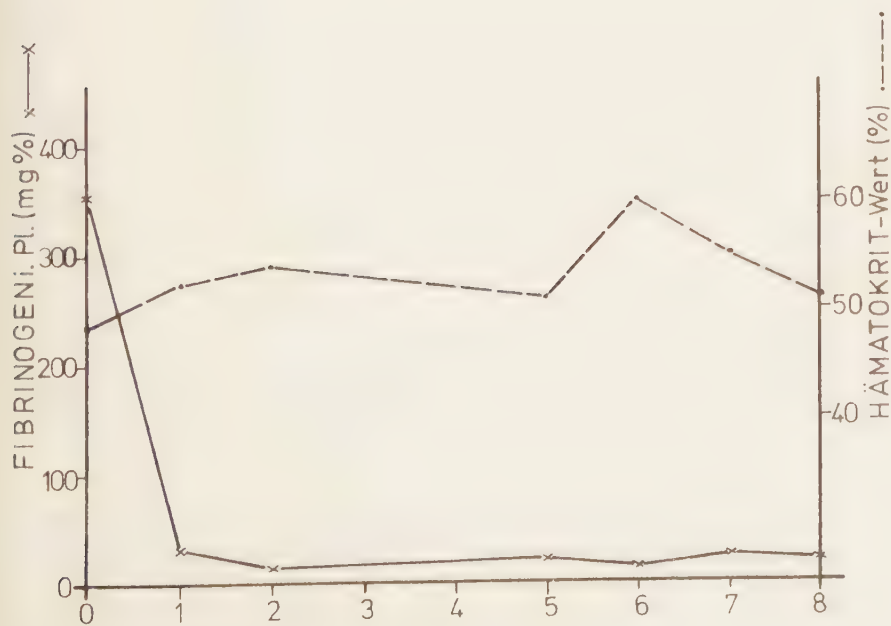


Abb.10

Fall 10 A.A., 24 J., ♂

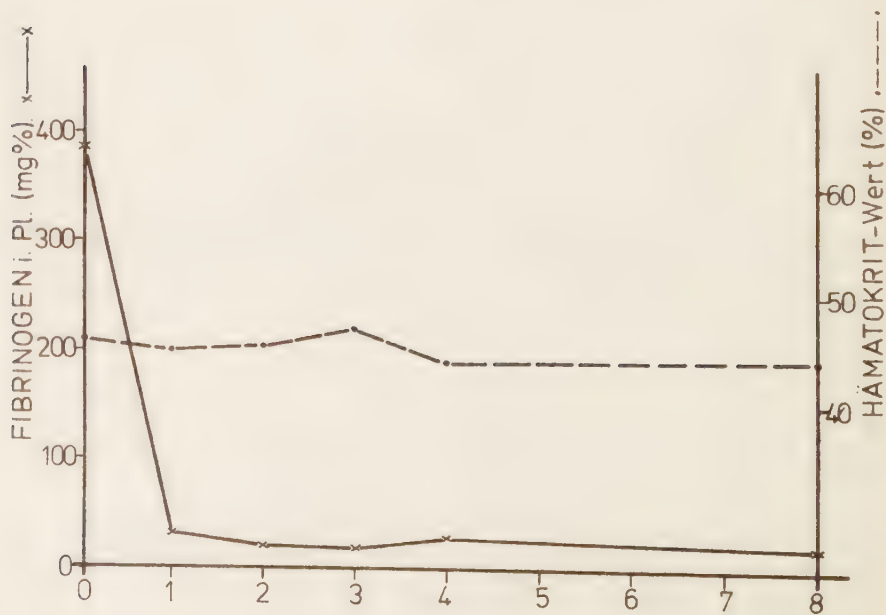
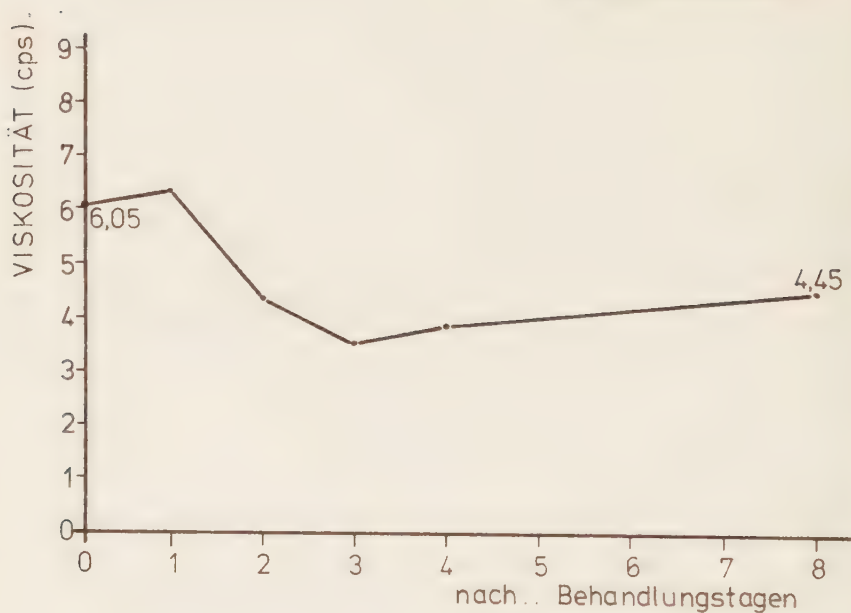


Abb. 11

Fall 11 J S., 59 J., ♂

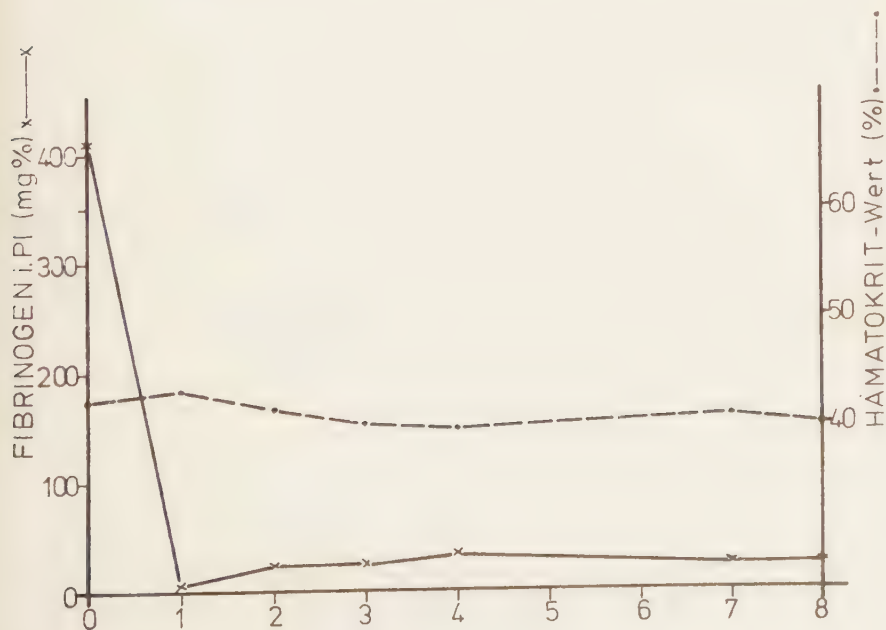


Abb.12

Fall 12 J.P., 30 J., ♂

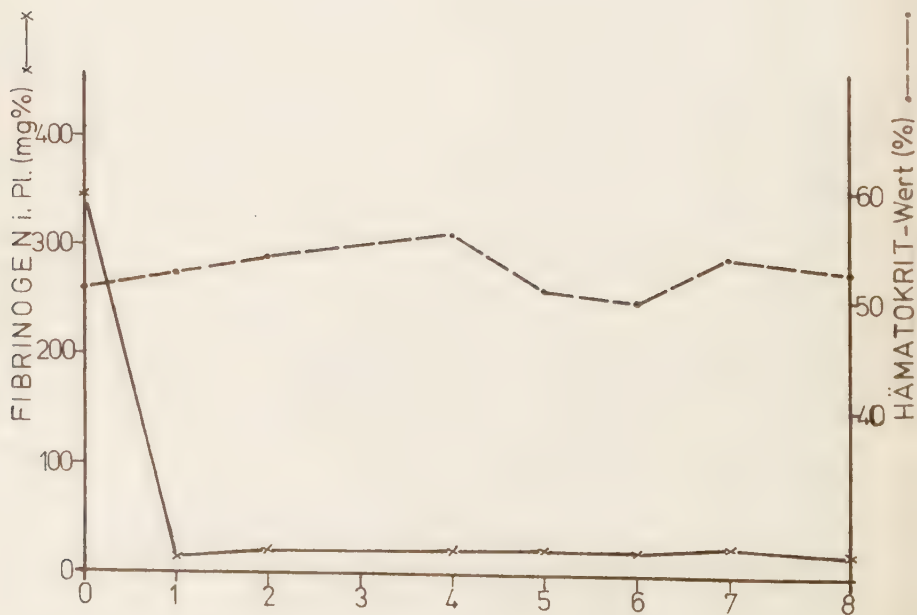
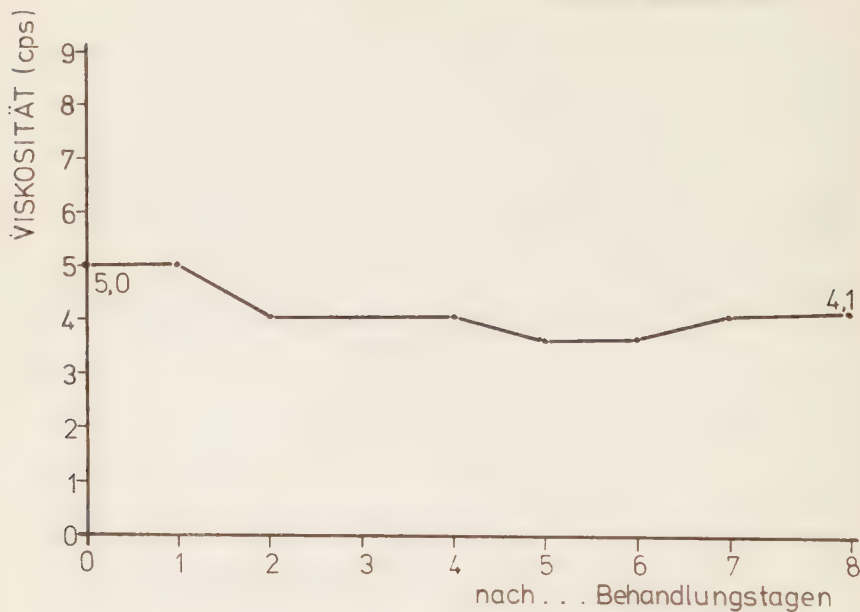


Abb.13

Fall 13 B.L., 49 J., ♂

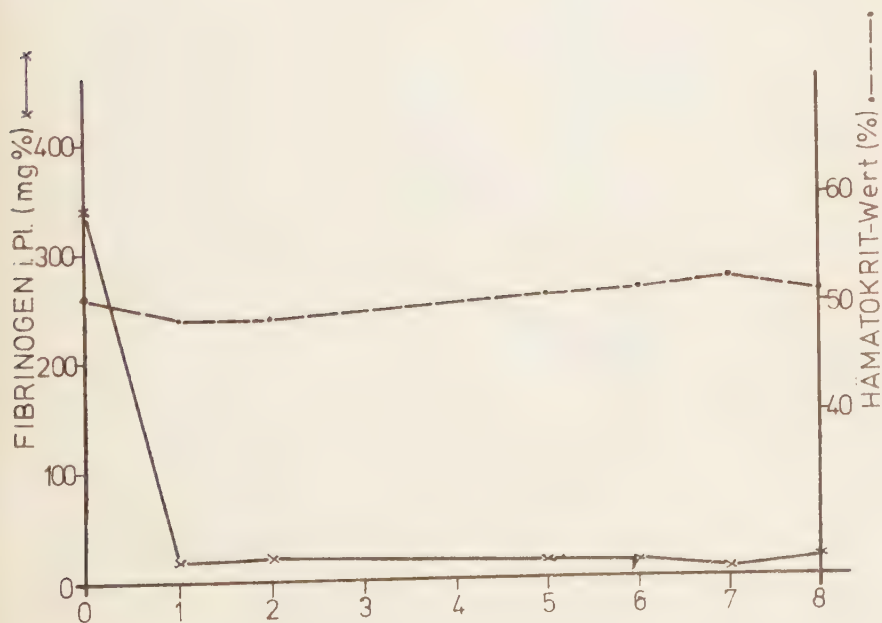
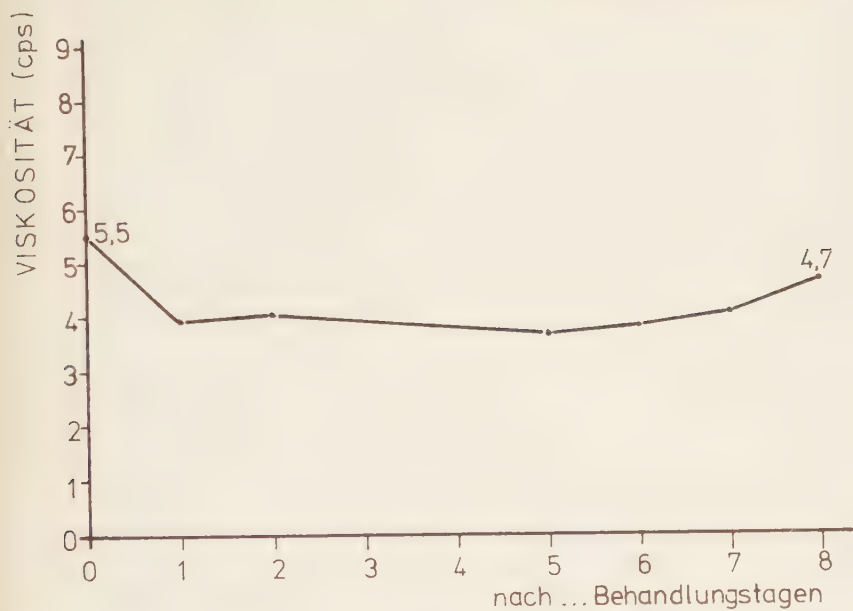


Abb. 14

Fall 14 H.St., 59 J., ♂

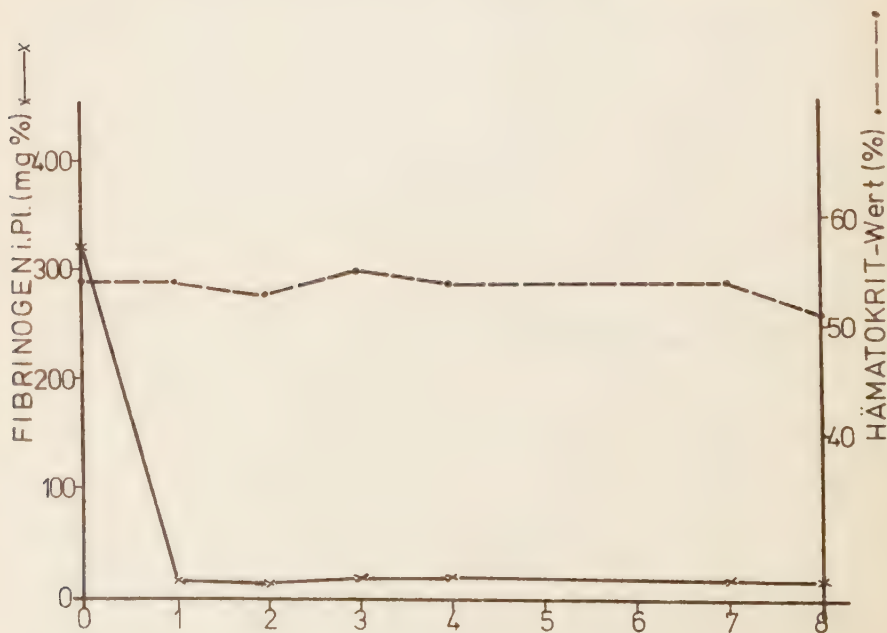
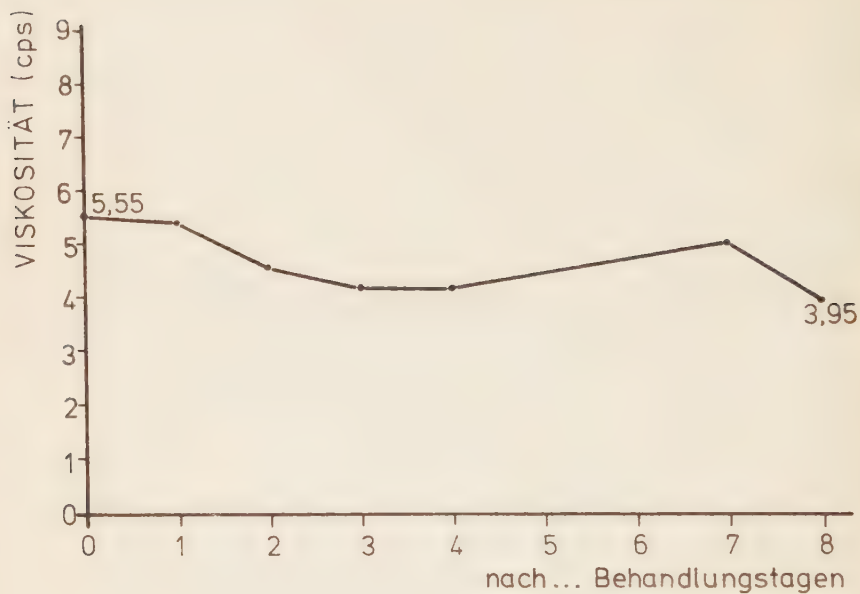
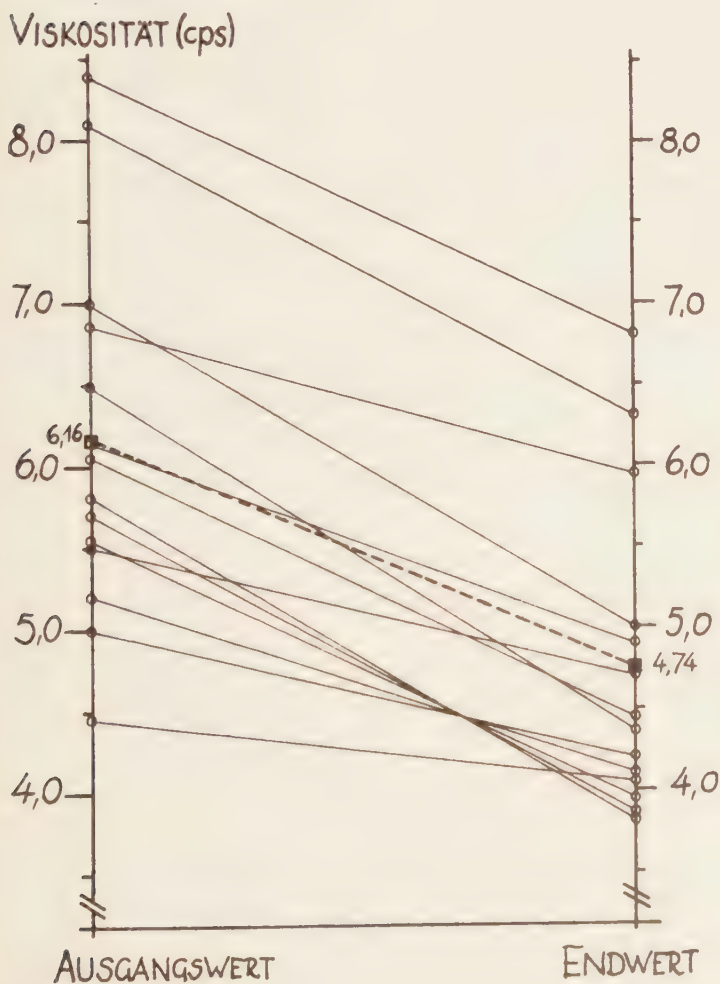


Abb.15

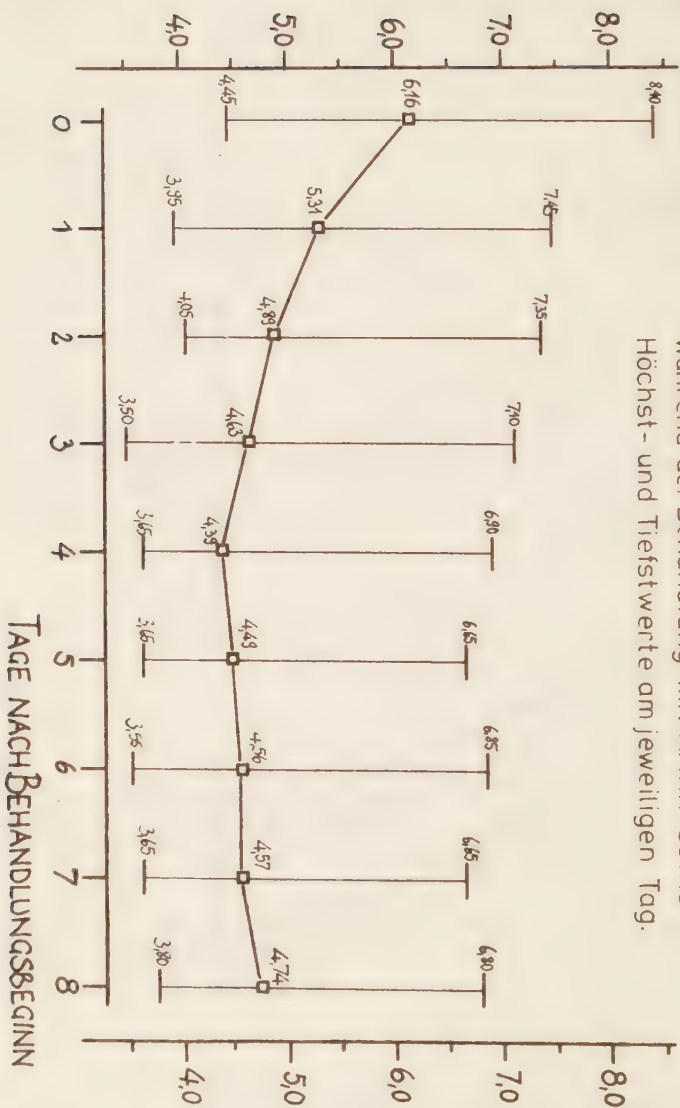
Blutviskositätswerte [alle 14 Patienten und Durchschnitt (gestrichelt)] vor Behandlungsbeginn bzw. nach 8 Behandlungstagen.



Blutviskosität(cps)

Durchschnittswerte der Blutviskosität(α) vor und während der Behandlung mit Arwin sowie Höchst- und Tiefstwerte am jeweiligen Tag.

Abb.16



LEBENSIAUF

Als sechstes und letztes Kind des Diplomingenieurs Anton Ebner und seiner Frau Erna, geb. Kraus, wurde ich, Rainer Ebner, am 30. Mai 1949 in Nürnberg geboren.

Von 1955 bis 1959 besuchte ich in Nürnberg die Klassen 1 bis 4 der Volksschule.

Nach der Versetzung meines Vaters 1958 folgte ihm 1959 die Familie nach München. Hier besuchte ich von 1959 bis 1968 das Humanistische Gymnasium (Wilhelmsgymnasium) und legte 1968 das Abitur ab.

1968 begann ich mit dem Medizinstudium an der Universität München. Die naturwissenschaftliche Vorprüfung legte ich 1969 ab, die ärztliche Vorprüfung (Physikum) 1971. Im Dezember 1974 bestand ich die ärztliche Prüfung (Staatsexamen) an der Universität München.

